EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

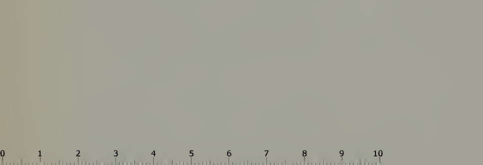
TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Noël FIESSINGER

JUIN 1910

PARIS
IMPRIMERIE CHARLES SCHLAEBER
ANDRÉ TOURNON, INGr E. C. P., SUCCr
257, rue Saint-Honoré, 257
1910



A Monsieur le Professeur Gilbert
en respectueux hommage

Noël Fiessinger

EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Noël FIESSINGER

JUIN 1910

PARIS
IMPRIMERIE CHARLES SCHLAEBER
ANDRÉ TOURNON, INGr E. C. P., SUCCr
257, rue Saint-Honoré, 257

1910



TITRES SCIENTIFIQUES

LAURÉAT DE L'EXTERNAT DES HOPITAUX DE LYON
(Prix Saint-Olive)
(1900)

INTERNE PROVISOIRE DES HOPITAUX DE LYON
(1901)

LAURÉAT DE L'EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS
(Mention honorable, 1904)

INTERNE DES HOPITAUX
(1904)

LAURÉAT DE L'INTERNAT
(Médaille d'argent, 1908)

LAURÉAT DE LA FACULTÉ
(Médaille d'argent. Prix de Thèse, 1909)

CHEF DE LABORATOIRE A L'HOPITAL BEAUJON

ENSEIGNEMENT

CONFÉRENCES FAITES

A L'HOPITAL COCHIN : CLINIQUE ET RECHERCHES DE LABORATOIRE
(1907-1908)

A L'HOPITAL BEAUJON (CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE)
SUR LA THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES DU FOIE ET DES REINS
(1908-1909-1910)

SUR LE DIAGNOSTIC HÉMATOLOGIQUE, HISTOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE
(1909-1910)

INTRODUCTION

Si l'exposé des recherches que nous livrons au lecteur ne s'étend pas méthodiquement dans des cadres juxtaposés et se heurte à des constatations d'ordre différent, cette absence d'unité trouvera peut-être son excuse dans la nature même des travaux que nous avons abordés.

Nous avons toujours dirigé nos études vers un but constant : la biologie cellulaire. Pour aborder cette étude biologique, nous avons dû recourir à de multiples moyens d'investigations et de contrôle. La clinique nous a fait assister aux réactions générales et aux défenses complexes, l'histologie nous a exprimé l'altération morphologique à la suite de l'altération fonctionnelle, la sérologie nous a fait saisir les répercussions humorales, enfin l'expérimentation nous a permis de réaliser la synthèse générale des lésions observées.

C'est pourquoi l'étude de la biologie cellulaire et organique nous a entraîné successivement de l'histologie fine pour interpréter la fragilité cellulaire dans l'expérimentation pour reproduire les lésions cirrhotiques; c'est elle encore qui nous a fait critiquer la spécificité des réactions humorales (cytotoxines et hémolysines), puis étudier les leucolyses radiothérapiques et enfin qui nous a conduit à la biochimie avec nos recherches sur les ferments leucocytaires.

En sorte que nos travaux peuvent se grouper en une formule homogène : études de biologie cellulaire. Ces essais sont forcément incomplets; bien des recherches ultérieures devront leur apporter une expression moins hésitante. C'est le but où tendent nos efforts; puissent-ils arriver à conso-

lider quelque peu et à exhausser le frêle édifice de nos connaissances actuelles.

J'ajouterai enfin que si dans mes recherches, il se trouve quelques observations intéressantes, le mérite n'en revient pas à moi seul, c'est grâce à des maîtres tels que les P[rs] Chauffard et Robin, tels que les D[rs] Huchard et Œttinger, que la réalisation en a été obtenue. C'est sous leur direction que j'ai travaillé, ce sont leurs précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien plus d'une investigation clinique et expérimentale. Je ne saurais trop leur exprimer ici mes sentiments de profonde gratitude et d'éternelle reconnaissance,

Dans un but de classification, cet exposé sera réparti en plusieurs chapitres :

1° Infections aiguës :
- *a.* Infections diverses.
- *b.* Infection et immunisation charbonneuse.
- *c.* Infection blennorragique.

2° Affections du cœur et des reins :
- *a.* Cœur.
- *b.* Reins.

3° Affections du foie :
- *a.* Recherches cliniques.
- *b.* Recherches anatomiques et expérimentales.

4° Neurologie :

5° Intoxications :
- *a.* Intoxication mercurielle.
- *b.* Intoxications parasitaires.

6° Hématologie :

7° Hémato-biochimie :
- *a.* Notions cliniques et expérimentales
- *b.* Applications thérapeutiques.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1904-1905

1. **Diagnostic de la méningite aiguë non tuberculeuse** (avec M. Brühl). *Journal des Praticiens*, 8 octobre 1904.
2. **Un cas de pneumococcie généralisée sans pneumonie initiale terminée par la mort** (avec M. Brühl). *Journal des Praticiens*, 11 février 1905.
3. **La ponction lombaire curative.** *Journal des Praticiens*, 29 septembre 1905.
4. **Le syndrome myoclonique** (avec M. Huchard). *Revue de médecine*, octobre 1905.
5. **Perforation de la grande valve mitrale.** *Société anatomique*, 3 novembre 1905.

1906

6. **Ostéomyélite sacro-lombaire à diplocoques en grains de café.** *Archives générales de médecine*, mars 1906.
7. **Un cas de myocardite érysipélateuse.** *Journal des Praticiens*, 9 juin 1906.
8. **Rétention chlorurée dans la néphrite interstitielle avec ou sans œdèmes. Ses rapports avec la tension artérielle et la cachexie artérielle** (avec M. Bergouignan). *Société médicale des hôpitaux*, 27 avril 1906.
9. **Action précoce du chloroforme sur le foie.** *Société de Biologie*, 19 mai 1906.
10. **Ictère franc avec décoloration des matières au cours des cirrhoses biveineuses du foie.** *Archives générales de médecine*, 24 juillet 1906.
11. **Valeur diurétique de la ponction pleurale chez les cardiaques et les rénaux** (avec M. Huchard). *Journal des Praticiens*, 8 septembre 1906.

12. **Le myocarde des tuberculeux en dehors de la tuberculose du myocarde.** *Archives de médecine expérimentale*, novembre 1906.
13. **A propos de typhobacilloses.** *Journal des Praticiens*, 15 décembre 1906.

1907

14. **Intoxication mortelle par l'huile grise** (avec M. Œttinger). *Société médicale des hôpitaux*, 8 février 1907.
15. **Lésions rénales, hépatiques et intestinales au cours de l'intoxication mercurielle massive.** *Société de Biologie*, 9 février 1907.
16. **Cyanose congénitale avec polyglobulie vraie sans malformation cardiaque et sans splénomégalie** (avec M. Ambard). *Archives de médecine expérimentale*, mars 1907.
17. **Action des hémolysines sur le parenchyme hépatique. Lésions précoces, lésions tardives, cirrhoses cicatricielles.** *Société de Biologie*, 20 avril 1907.
18. **Lésions rénales et hépatiques au cours de l'intoxication mercurielle.** *Journal de Physiologie et Pathologie générales*, 15 mai 1907.
19. **Des formes typhoïdes de certaines septicémies diplococciques** (avec M. Œttinger). *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1907.
20. **La syphilis du cœur** (avec M. Huchard). *Journal des Praticiens*, 21 septembre 1907.
21. **La syphilis gommeuse du cœur** (avec M. Huchard), *Revue de médecine*, 10 octobre 1907.
22. **Sur quelques propriétés du sérum d'un charbonneux convalescent Présence d'ambocepteur spécifique, index opsonique, action immunisante pour le lapin** (avec MM. Guillain et Boidin), *Société de Biologie*, 12 octobre 1907.
23. **Propriétés des humeurs d'un lapin immunisé avec le sérum d'un malade guéri de charbon** (avec MM. Guillain et Boidin), *Société de Biologie*, 19 octobre 1907.
24. **Ictère congénital par hémolyse et lésions globulaires** (avec M. le Pr Chauffard). *Société médicale des hôpitaux*, 8 novembre 1907.
25. **Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses** (avec M. le Pr Chauffard). *Société medicale des hôpitaux*, 29 novembre 1907.
26. **Hétéro hépato-toxines.** *Société de Biologie*, 30 novembre 1907.
27. **Nouvelles recherches sur la genèse des hématies granuleuses** (avec M. le Pr Chauffard), *Société de Biologie*, 14 novembre 1907.
28. **De la maladie de Banti à propos de deux cas de splénomégalie primitive avec endophlébite portale** (avec M. Œttinger). *Revue de médecine*, 18 décembre 1907.

1908

29. **Genèse de l'éosinophilie dans la maladie hydatique. Examen histologique de la paroi kystique** (avec M. Boidin). *Société médicale des hôpitaux*, 31 janvier 1908.

30. **Les altérations précoces de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications et infections expérimentales.** *Journal de Physiologie et Pathologie générales*, janvier 1908.

31. **Histogenèse du processus de cirrhose toxique du foie.**
    1° **Technique des intoxications chroniques cirrhogènes.** *Société de Biologie*, 4 avril 1908.
    2° **Cirrhoses chloroformiques.** *Société de Biologie*, 11 avril 1908.

32. **Les lésions cellulaires dans les cirrhoses biveineuses du foie·** *Archives de médecine expérimentale*, mai 1908.

33. **La lésion parenchymateuse et les processus de la cirrhose du foie.** *Semaine médicale*, 1er juillet 1908.

34. **La réaction de Bordet-Gengou dans ses rapports sur l'immunité naturelle contre le charbon. Influence des propriétés physicochimiques des sérums** (avec M. Boidin). *Société de Biologie.* 4 juillet 1908.

35. **Les hématies granuleuses dans l'ictère de l'adulte** (avec M. Abrami). *Congrès pour l'Avancement des Sciences*. Clermont-Ferrand, août 1908.

36. **Les cirrhoses toxiques après injections d'hémolysines et de cytotoxines hépatiques.** *Congrès pour l'Avancement des Sciences*. Clermont-Ferrand, août 1908.

37. **Des anticorps hépatiques.**
    1° **Chez les animaux préparés à l'aide des nucléoprotéides du foie** (premier mémoire).
    2° **Chez les sujets atteints de lésions hépatiques en évolution** (deuxième mémoire). *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, juillet 1908.

38. **Des pyarthroses blennorragiques bénignes.** *Journal des Praticiens*, 3 octobre 1908.

39. **Histogenèse des processus de cirrhose hépatique. Lésion parenchymateuse et cirrhose. Etude d'histologie expérimentale et pathologique.** *Thèse* inaugurale pour le Doctorat en médecine, 4 novembre 1908.

1909

40. **Les hématies à granulations. Procédés de coloration. Valeur séméiologique** (avec M. P. Abrami). *Revue de Médecine*, 10 janvier 1909.

41. A propos d'un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique (avec M. P.-L. Marie). *Société médicale des hôpitaux*, 16 janvier 1909, et *Tribune médicale*, 17 janvier 1909.

42. Utilisation du tannage bichromaté pour la recherche du glycogène hépatique. *Société de Biologie*, 30 janvier 1909.

43. Les myosites gonococciques. Etude clinique et expérimentale (avec M. le Pr Chauffard). *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1909.

44. Deux cas de kératose blennorragique. Reproduction expérimentale (avec M. le Pr Chauffard). *Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 19 mars 1909.

45. Contribution à l'étude des dégénérescences de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications brutales chez les batraciens. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 6 mars 1909, 13 mars 1909, 27 mars 1909.

46. Les ferments digestifs des leucocytes dans les exsudats des séreuses. Le zymo-diagnostic (avec P.-L. Marie). *Société médicale des hôpitaux*, 28 mai 1909.

47. Le ferment protéolytique des leucocytes dans les exsudats (avec P.-L. Marie). *Société de Biologie*, 28 mai 1909.

48. Le zymo-diagnostic (avec P.-L. Marie). *Journal des Praticiens*, 5 juin 1909.

49. Le ferment protéolytique des leucocytes dans les méningites aiguës à méningocoques (avec P.-L. Marie). *Société de Biologie*, 5 juin 1909.

50. La lipase des leucocytes dans les organes hématopoïétiques (avec P.-L. Marie). *Société de Biologie*, 10 juillet 1909.

51. La lipase des leucocytes dans les exsudats (avec P.-L. Marie). *Société de Biologie*, 17 juillet 1909.

52. Des altérations des globules rouges au cours de la colique de plomb (avec A. Peigney). *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, août 1909.

53. Le ferment protéolytique des leucocytes. Technique. Applications à la pathologie générale, premier mémoire (avec P.-L. Marie). *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, juillet 1909.

54. Anticorps et réaction de Bordet et Gengou. *Journal des Praticiens*, 28 août 1909.

55. La kératose blennorragique. *Journal des Praticiens*, 25 septembre 1909.

56. Le ferment protéolytique des leucocytes. Applications à la pathologie générale, deuxième mémoire (avec P.-L. Marie). *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, 15 septembre 1909.

57. **Comment guérit un abcès froid?** (avec A. Coyon et J. Laurence). *Journal des Praticiens*, 2 octobre 1909.

58. **Infection secondaire à staphylocoque doré dans un pyopneumothorax tuberculeux. Etude des réactions digestives des leucocytes** (avec A. Coyon). *Presse médicale*, 16 octobre 1909.

59. **La protéase et la lipase des leucocytes. Propriétés et applications à la pathologie générale** (avec P.-L. Marie). *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, octobre 1909.

60. **Traitement des suppurations aiguës par l'antiferment protéolytique** (avec J. Laurence). *Journal des Praticiens*, 27 novembre 1909.

61. **Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire.** Société d'études scientifiques sur la tuberculose. Séance du 9 décembre 1909. *Bulletin*, décembre 1909.

62. **A propos des lésions expérimentales des cellules du foie.** *Société de Biologie*, 18 décembre 1909.

1910

63. **Altérations des canalicules biliaires intercellulaires** (avec L. Lyon-Caen). *Société de Biologie*, 22 janvier 1910.

64. **Des canalicules biliaires intercellulaires en histologie pathologique. Essai d'interprétation de certains ictères d'origine hépatique.** *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, janvier 1910.

65. **Etude biologique d'un cas de ladrerie chez l'homme** (avec M. le Pr A. Robin). *Société de Biologie*, 12 mars 1910.

66. **Les modifications et altérations du chondriome chez les mammifères** (avec L. Lyon-Caen). *Société de Biologie*, 12 mars 1910.

68. **Contribution à l'étude de la crise pneumonique. Du rôle des ferments leucocytaires dans la résolution de l'exsudat pneumonique** (avec Paul Baufle). *Revue de médecine*, 10 avril 1910.

68. **Des anémies et des processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du traitement radiothérapique** (avec MM. Œttinger et Sauphar). *Archives des maladies du cœur et du sang*, mai 1910.

69. **Les ferments digestifs des leucocytes. Le zymo-diagnostic. Applications à la Physiologie, à la Pathologie générale, au diagnostic clinique et à la Thérapeutique moderne** (avec P.-L. Marie). Volume de 180 pages. Maloine, juin 1910.

70. **Analyses et articles de vulgarisasion.** In *Journal des Praticiens*, 1904-1910.

Sous presse.

71. **L'antiferment protéolytique.** *Archives des maladies du cœur.*

72. **Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire.** *Pevue de la tuberculose.*

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

EXPOSÉ ANALYTIQUE

I. Infections aiguës

a. INFECTIONS DIVERSES

Diagnostic de la méningite aiguë non tuberculeuse

(N° 1)

En insistant sur les difficultés du diagnostic entre la méningite aiguë cérébro spinale et la méningite tuberculeuse, nous rapportons une observation de méningite cérébro-spinale terminée par la guérison après quelques ponctions lombaires. Il s'agissait d'une méningite grave avec incontinence sphinctérienne, délire, Cheyne-Stokes et paralysies oculaires. Les ponctions lombaires avaient ramené au début un liquide purulent contenant des polynucléaires et du méningocoque; à la fin les méningocoques avaient disparu, les polynucléaires étaient remplacés par des lymphocytes. La guérison fut totale, sans aucune séquelle.

Un cas de pneumococcie généralisée sans pneumonie initiale, terminée par la mort

(N° 2)

Les cas de pneumococcies sans pneumonies sont très rares. M. Pic et Bonnamour en réunissent récemment à peine quelques observa-

tions, la nôtre est une des plus anciennes. Une malade de 28 ans, à la suite d'une congestion pulmonaire minime avec fétidité de l'expectoration, fait successivement une pleurésie, une endocardite et une méningite à pneumocoques. Le pneumocoque fut isolé facilement dans la circulation. L'autopsie révéla des lésions particulièrement étendues : pleurésies diaphragmatiques, interlobaires suppurées, méningite suppurée, endocardite végétante, sans aucun foyer d'hépatisation pulmonaire.

Ostéomyélite sacro-lombaire à diplocoque en grains de café (N° 6)

Les diplocoques de la famille du méningocoque et du gonocoque provoquent rarement des complications osseuses. Il existe cependant des exemples d'ostéomyélite. Le cas que nous avons observé est particulièrement instructif. L'ostéomyélite avait intéressé la région sacro-lombaire ; débutant par une rachialgie intense, elle avait été reconnue grâce à une ponction lombaire qui permit de retirer du pus avant d'avoir pénétré jusqu'aux espaces sous-arachnoïdiens. La collection suppurée était péri-dure-mérienne, elle contenait un diplocoque en grain de café ne prenant pas le Gram. La ponction détermina l'apparition d'un abcès sous-cutané de même nature microbienne. Ultérieurement, une collection s'ouvrit dans le rectum, l'infection secondaire qui résulta de cette ouverture fut cause d'une grave infection générale et d'un abcès sous-aponévrotique de la cuisse à anaérobies. La mort fut la terminaison de cette longue évolution infectieuse. L'autopsie permit la constatation d'une ostéomyélite intra et extra-rachidienne avec migrations multiples, mais à prédominance sacro-lombaire.

Un cas de myocardite érysipélateuse (N° 7)

Les observations démonstratives de myocardite à la suite de l'érysipèle peuvent se classer en deux catégories : les unes sont complètes et réunissent à la fois l'histoire clinique et les constatations nécrosiques, les autres plus ou moins précises se bornent à l'observation clinique. La myocardite subaiguë avec arythmie, que nous avons observée dans le service de M. Huchard, rentre dans la deuxième catégorie. L'observation anatomique fait défaut ; malgré cette

imperfection, l'apparition rapide des phénomènes arythmiques après l'érysipèle autorise l'affirmation d'une atteinte musculaire.

A propos des typho-bacilloses
(N° 13)

Au sujet du diagnostic des typho-bacilloses de Landouzy. il faut signaler l'existence de faits comme nous en avons rapporté un cas. La tuberculose pulmonaire se développe rapidement au 3e septénaire d'une fièvre typhoïde reconnue de nature éberthienne, grâce au séro-diagnostic et à l'hémoculture. Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, très localisé à un sommet, fut solidement assis sur la constatation des bacilles dans les crachats. L'alimentation reprise avant toute cessation de température et ensuite un traitement hygiéno-diététique, suspendirent pendant plusieurs mois l'évolution de cette tuberculose.

Des formes typhoïdes de certaines septicémies diplococciques
(N° 19)

Les deux observations, dont nous rapportons l'histoire clinique et bactériologique, n'ont de commun que le syndrome typhique que présentaient les malades. Dans la première, l'évolution se fit vers la guérison. Le diagnostic avait été très difficile à faire cliniquement avec la fièvre typhoïde, cependant un symptôme important manquait : les taches rosées. La culture du sang permit à plusieurs reprises de cultiver un diplococoque réniforme intermédiaire entre le gonocoque et l'entérocoque. L'apparition d'une otite suppurée conduisit de même à l'isolement direct de ce microbe dans le pus, diplocoque d'ailleurs fortement agglutiné par le sérum du malade, contrairement au bacille d'Eberth.

La deuxième observation se rapporte à une septicémie mixte, septicémie à diplocoque associée à une tuberculose pulmonaire aiguë. La malade mourut et à l'examen histologique de ses poumons on retrouva l'association du diplocoque et du bacille de Koch. Il s'agissait d'un diplocoque voisin du micrococque catarrhal des voies respiratoires supérieures. La septicémie diplococcique paraît dans de telles circonstances avoir favorisé le développement de la tuberculose pulmonaire.

La connaissance de ces septicémies à diplocoques est importante à préciser, car elle démontre que le *syndrôme typhoïde est loin d'être l'unique traduction de l'infection éberthienne*. Les cultures et les agglutinations réservent souvent des surprises en ce qu'il est du diagnostic bactériologique.

b. Infection et immunisation charbonneuse

Sur quelques propriétés du sérum d'un charbonneux convalescent. Présence d'ambocepteur spécifique, index opsonique, active immunisante pour le lapin

(N° 22)

Propriétés des humeurs d'un lapin immunisé avec le sérum d'un malade guéri de charbon

(N° 23)

La réaction de Bordet-Gengou dans ses rapports avec l'immunité naturelle contre le charbon. Influence des propriétés physico-chimiques du sérum

(N° 34)

Le sérum d'un charbonneux convalescent nous a présenté plusieurs réations biologiques intéressantes : la réaction de Bordet-Gengou nous y fit découvrir un ambocepteur ou sensibilisatrice spécifique, l'index opsonique était notablement élevé et de plus l'injection du sérum du malade au lapin nous permit de réaliser une immunisation artificielle contre le charbon. L'injection du sérum de ce lapin immunisé détermina une immunisation passagère contre l'inoculation ultérieure de charbon. Les animaux traités par le sérum immunisant et ensuite par une inoculation bactéridienne présentèrent à la suite une immunisation rapide, intense et durable.

Cet ambocepteur spécifique n'avait cependant pas lui-même de propriétés bactériolytiques.

Pour expliquer l'immunisation naturelle de certains animaux contre le charbon, nous avons recherché, à l'aide de la fixation du complément, l'existence d'une sensibilisatrice spécifique. Seul parmi les animaux, le sérum de chien présente la propriété de fixer le complément sur la bactéridie charbonneuse, mais à l'occasion de cette

réaction, nous faisons remarquer que cette fixation est d'autant plus évidente que le sérum est plus lactescent. Il en est de même si on ajoute à un sérum clair de chien des traces d'un lipoïde, lécithine par exemple. *La constitution physico-chimique du sérum joue un rôle important dans le déterminisme de certaines des réactions caractéristiques des immunisations naturelles.* L'importance des lipoïdes dans les fixations du complément a été contrôlée dans de nombreux travaux ultérieurs.

Anticorps et réaction de Bordet-Gengou

(N° 54)

Article de vulgarisation.

c. Infection blennorragique

Des pyarthroses blennorragiques bénignes

(N° 38)

Les arthrites suppurées à gonocoques sont loin d'être toujours graves. Deux observations recueillies dans le service du Pr Chauffard le démontrent. Les ponctions articulaires de ces deux arthrites firent retirer du pus où le gonocoque était abondant et fut facilement cultivé. La guérison survint à la suite de ces simples ponctions sans arthrotomie.

Les myosites gonococciques. Étude clinique et expérimentale

(N° 43)

C'est une complication bien exceptionnelle de la blennorragie. Avec M. Chauffard, nous en rapportons une observation clinique : chez un jeune blennorragique de 20 ans apparaît, à la partie moyenne du bras gauche, une zone douloureuse, le biceps est bientôt d'une *dureté ligneuse*, une ponction profonde permet de retirer du pus contenant du gonocoque. Une incision chirurgicale est nécessaire, quand la suppuration est tarie, le muscle a repris sa consistance normale. Nous avons réuni 17 observations analogues, la rigidité musculaire est un phénomène constant. Une étude expérimentale nous en a fourni la raison. L'infection gonococcique provoque avec facilité et rapi-

dité des altérations musculaires, dont nous avons étudié les différentes étapes. Deux heures après l'injection se manifeste un épaississement et un gonflement des fibrilles musculaires, dont les affinités colorantes s'accusent. Alternativement, la dégénérescence s'accentue et la striation transversale disparaît pour présenter plus tard le morcellement discoïde de Zenker. L'étude des faits comparatifs montre qu'il se produit dans ces cas une *véritable nécrose de coagulation de la myosine.* Cette coagulation est la conséquence autant de l'*action des toxines solubles* que de l'*action des microbes eux-mêmes.*

Deux cas de kératose blennorragique
Reproduction expérimentale
(Nos 44-55)

Les faits observés par nous dans le service du Pr Chauffard ne présentent aucune particularité clinique qui puisse légitimer des



Fig. 1. — *Kératose blennorragique* (Observ. Chauffard et Fiessinger).

conclusions nouvelles. Cependant l'étude expérimentale que nous en avons faite éclaire la pathogénie de cette curieuse affection. Nous avons pu, sur le malade kératosique, reproduire à distance l'élément

éruptif. Pour ce faire, on doit combiner les différents facteurs étiologiques : *terrain kératosique, macération épidermique* et enfin *inoculation à l'aide de produits de grattage* recueillis au niveau des éléments kératosiques. De nombreuses expériences de contrôle démontrent que l'association de ces trois processus est nécessaire pour donner la kératose. C'était la première fois que la reproduction expérimentale de la kératose blennorragique était obtenue. Les expériences n'ont réussi que sur le sujet kératosique, elles ont entièrement échoué sur le singe, le lapin, le cobaye ou l'homme normal. La substance inoculée provenait de grattage de derme kératosique.

II. Affections du cœur et des Reins

a. Cœur

Perforation de la grande valve mitrale

(N° 5)

Les perforations circulaires de la grande valve mitrale ne provoquent pas nécessairement de grands troubles circulatoires. Dans le cas que nous avons observé, la perforation ne dépassait pas 2 centimètres de diamètre, la lésion fut découverte à l'autopsie (Musée Dupuytren).

Valeur diurétique de la ponction pleurale chez les cardiaques et les rénaux

(N° 11)

Les épanchements pleuraux uni ou bi-latéraux constituent des obstacles à la circulation pulmonaire. Leur ponction évacuatrice en soulageant le travail du cœur suffit dans certains cas pour faire apparaître une abondante diurèse avec élimination considérable de chlorures et d'urée que ni la digitale, ni la théobromine n'avaient pu produire avant la ponction évacuatrice.

Le myocarde des tuberculeux en dehors de la tuberculose du myocarde

(N° 12)

Malgré l'intensité des tachycardies des tuberculeux pulmonaires, les altérations de la fibre cardiaque sont moins fréquentes qu'on ne serait en droit de le prévoir. En examinant de nombreux myocardes de tuberculeux au point de vue histologique, à l'aide d'une technique minutieuse, nous avons remarqué seulement une plus grande surcharge pigmentaire et une sclérose péri-fasciculaire plus marquée que normalement. Il n'existe pas, à vrai dire, de profondes dégénérescences musculaires, pas plus que des réactions interstitielles étendues. La légère réaction scléreuse que l'on observe ne peut être reproduite expérimentalcment par les injections répétées à l'animal de tuberculine soluble : nous pensons qu'elle est produite par l'action fibrosante de certaines toxines fixes du bacille de Koch. Sur ce point, le myocarde se rapproche du parenchyme rénal et hépatique, que le bacillc altère surtout par l'intermédiaire de ses toxines fixes.

La syphilis du cœur

(N° 20-21)

A l'occasion d'un cas de syphilis gommeusc du myocarde, nous avons repris toute l'étude bibliographique des faits signalés antérieurement.

Il s'agissait d'un malade âgé de 53 ans, dont la syphilis remontait à 15 ans. Quinze jours avant son entrée à l'hôpital il est pris de dyspnée au moindre effort. En quelques jours, cette dyspnée s'est accusée au point d'empêcher tout travail pénible. Un œdème blanc envahit rapidement les membres inférieurs et la paroi de l'abdomen. L'examen physique fait retrouver de la bronchite généralisée, avec congestion des bases et petit épanchcment pleural droit. Au cœur, les battements sont réguliers et sans modification du timbre. Le pouls est à 120. Le malade succombe rapidement à un œdème aigu du poumon. L'autopsie, outre l'œdème du poumon et les lésions dues à la stase veineuse, fait retrouver des lésions importantes au niveau du ventricule droit. L'endocarde, au-dessous des piliers postérieurs de la valve tricuspide, montre une coloration blanchâtre, la section à ce niveau découvre une gomme à noyau blanchâtre fibro-élastique. Deux autres gommes se voient à la base de l'infundibulum

de l'artère pulmonaire. Pas d'autres altérations cardiaques, le ventricule gauche est indemne. L'examen histologique de ces noyaux ne permet aucune hésitation au sujet du diagnostic : l'intensité de la réaction scléreuse périgommeuse, l'étendue des lésions artérielles, l'absence de cellules géantes et de follicules tuberculeux le caractérisent suffisamment.

Après avoir étudié la généralité des faits rapportés jusqu'alors, nous les classons en *syndromes asystoliques*, syndrome *d'œdème aigu du poumon*, syndromes *hémiplégiques* et syndromes confus où la mort survient par le fait du *marasme*, de la *tuberculose pulmonaire*, d'un *accès d'asthme* ou d'une *pneumonie*.

Le plus souvent, le diagnostic n'a été posé, comme dans le fait que nous avons observé, qu'à l'occasion de la vérification anatomique. Sur une symptomatologie aussi vague, le diagnostic ne peut être solidement assis. La notion étiologique fait parfois soupçonner la nature syphilitique des accidents : le traitement antisyphilitique sera néanmoins institué avec prudence, car il n'est pas toujours inoffensif dans les cas où des scléroses intenses cardio-rénales ont eu le temps de se manifester.

b. Reins

Rétention chlorurée dans la néphrite interstitielle avec œdèmes ou sans œdèmes. Ses rapports avec la tension artérielle et la cachexie artérielle

(N° 8)

Nous avons suivi pendant trois mois la courbe journalière de l'élimination chlorurée et de la tension artérielle chez deux malades atteints de néphrite interstitielle, l'un avec œdème, l'autre sans œdème. Le régime déchloruré fit baisser la tension artérielle du premier sans modifier en aucune façon la tension du deuxième. La comparaison de ces deux faits démontre donc que le rôle de la rétention chlorurée dans le déterminisme de l'hypertension artérielle n'est pas le même dans tous les cas. Certaines hypertensions des rénaux peuvent être abaissées par une déchloruration systématique; par contre, d'autres hypertensions résistent à cette épreuve : il faut donc incriminer à leur origine une autre cause que l'altération chlorurée de la crase sanguine. Ce régime déchloruré s'accompagna dans le deuxième cas d'une augmentation progressive du poids, et nous

2

nous demandons si la cachexie artérielle ne relève pas dans de nombreux cas de l'hyperchloruration de l'organisme. Les courbes des dosages que nous en avons rapportées paraissent fournir des preuves suffisantes à l'appui de cette manière de voir.

III. Affection du foie

a. Recherches cliniques

Ictère avec décoloration des matières au cours des cirrhoses biveineuses du foie

(N° 10)

Les cirrhoses biveineuses du type Laënnec peuvent s'accompagner d'ictère, c'est le cas pour ces exemples rapportés et décrits sous le nom de cirrhoses simples. Les faits signalés par nous proviennent de quatre observations suivies dans leur évolution clinique et examinées au point de vue anatomique et histologique après la mort. Il s'agissait de *cirrhoses avec ascite*, grosse rate et circulation collatérale, chez lesquelles un *ictère jaune franc* apparut en même temps que les *matières se décoloraient*. Ces ictères au cours des cirrhoses présentèrent une évolution longue de plusieurs mois et une marche chronique. Sans nous prononcer d'une façon définitive sur la cause de cet ictère, nous avons cependant observé une lésion qui nous paraît fréquente au point de vue anatomique : *une sclérose péricellulaire intense*. Ce fait qui nous avait frappé a été signalé de même dans trois travaux plus récents sur ce même sujet : le premier de MM. Gilbert et Lereboullet (1908), le second de Norero (1909), et le troisième de Pierre Sonnié-Moret (1910).

De la maladie de Banti. A propos de deux cas de splénomégalie primitive avec endophlébite spléno-portale

(N° 28)

La maladie de Banti est loin d'être actuellement une entité morbide bien définie. Les deux observations que nous avons comparées

cliniquement et anatomiquement, démontrent la complexité des faits. Les deux malades en question ont pendant longtemps présenté comme seul symptôme une splénomégalie; à peine observait-on en plus quelques troubles de la santé générale : anémie, troubles digestifs. Après quelque temps s'établirent des troubles d'origine hépatique, sous la forme d'ascite et d'ictère. Une accalmie fit suite, puis brusquement survint une rechute, l'ascite reparut, se reproduisit incessamment, nécessita des ponctions répétées, et les malades moururent en pleine adynamie.

Anatomiquement, on découvrit une splénomégalie avec sclérose pulpaire hypertrophique et réaction macrophagique, une endophlébite splénique et postale avec thrombose oblitérante, enfin, le foie était presque indemne si l'on exceptait la sclérose qui entourait les ramifications de la veine porte. Nous avons pensé dans de telles circonstances, avec le Dr Œttinger, que la rate avait été lésée par un processus inconnu, mais qu'en tout cas elle s'était comportée à la suite comme une source de produits toxiques qui charriés ensuite vers le foie, lésaient les vaisseaux spléniques et portes qu'ils devaient parcourir. Nos deux observations apportent une confirmation à l'origine splénique de certaines altérations portales et hépatiques, comme les expériences de MM. Chauffard et Castaigne et comme les résultats favorables obtenus par la splénectomie des malades de Banti tendaient déjà à le démontrer.

b. Recherches anatomiques et expérimentales

Les altérations précoces de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications et infections expérimentales

(Nos 9-30)

Histogenèse du processus de cirrhose toxique du foie

(No 31)

Les cirrhoses toxiques après injections d'hémolysines et de cytotoxines hépatiques

(Nos 17-26-36)

Histogénèse des processus de cirrhose hépatique
Lésion parenchymateuse et cirrhose

(Nos 33-39)

Des anticorps hépatiques : 1° chez les animaux préparés à l'aide de nucléoprotéïdes du foie; 2° chez les sujets atteints de lésions hépatiques en évolution

(N° 37)

La base de tout l'édifice histologique repose sur des connaissances techniques. Depuis le début de nos études, toute notre attention



Fig. 2. — *Cellules hépatiques de Protée.* — *a*) Cellule à pigment; *b*) cellule claire avec vésicule graisseuse.

s'est portée vers les précisions techniques. Etudier les dégénérescences cellulaires du foie n'était pas faire œuvre nouvelle. Nombreuses furent les recherches dirigées vers ce but. Elles ne devaient pas nous décourager, car notre intention n'était pas de nous borner à une pure étude histologique : l'histologie n'était pour nous qu'un moyen de suivre la marche d'un processus biologique; à chaque pas elle nous faisait assister aux altérations de la vie cellulaire, elle nous ouvrait donc la voie de la biologie expérimentale. Grâce

à l'histologie, nous espérions pénétrer le cycle des altérations morbides du foie.

Nous n'insisterons pas sur nos nombreux essais de technique, ce fut la période d'hésitation de notre travail, ce ne fut pas la plus courte. Ayant en main une technique sûre, aussi fidèle que possible, nous pouvions aborder l'étude histologique nouvelle puis pathologique de la cellule hépatique.

Dans son aspect normal, cette cellule nous apparaissait avec un cytoplasma très finement réticulé, son aspect général affectait une disposition claire. MM. Gilbert et Jomier, en même temps que nous, faisaient la même constatation. Ici, nous tenons à ajouter une explication nécessitée par des discussions récentes de la Société de Biologie, M. Rathery (1908), puis MM. Mayer, Rathery et Schœffer (1909), utilisant une technique différente de la nôtre, décrivaient la cellule hépatique comme un élément bourré de granulations; ces granulations (granula d'Altmann ou mitochondries) donnaient un



Fig. 3. — *Cellules hépatiques humaines normales après fixation au Lindsay.*

aspect différent à la cellule. Il s'agit d'éléments dont notre fixateur ne permettait pas la conservation. Mais comme nous l'avons fait remarquer à la Société de Biologie, malgré cette divergence dans la structure normale, les altérations atrophiques, que nous avons étudiées avec notre technique, sont analogues à celles que Mayer, Rathery et Schœffer ont décrites sous le nom de dégénérescence par « homogénéisation ». Des études de contrôle que nous avons entreprises récemment autorisent une affirmation définitive sur l'analogie

des deux processus. Si donc les altérations que nous avons étudiées, restent intangibles dans leur évolution et leur déterminisme, les résultats de nos expériences conservent toute leur valeur, et la preuve nous en est fournie par de nombreuses expériences confirmatives reproduites en France ou à l'étranger.

Ces altérations de la cellule hépatique peuvent ainsi se classer :

1° Condensation granuleuse acidophile;

2° Dégénérescence granuleuse atrophique avec lésion du noyau;

3° Dégénérescence atrophique, acidophile, amorphe avec vacuolisation.

1° *Condensation granuleuse acidophile.* — Dès le début de ces altérations, la cellule hépatique prend une teinte plus foncée; celle-ci tranche nettement sur l'aspect clair des cellules voisines. La charpente cytoplasmique s'épaissit, les granulations paraissent se multiplier. Ainsi, la cellule devient granuleuse et son acidophilie explique sa coloration foncée.

2° *Dégénérescence atrophique avec lésion du noyau.* — Le deuxième stade ne demande pas pour apparaître une longue action toxique, quelques minutes suffisent pour imprimer sur la cellule hépatique la marque d'une profonde atteinte.

Le cytoplasma continuant son évolution atrophique, pressé entre les cellules avoisinantes, prend bientôt un aspect caractéristique que l'on peut dénommer « l'aspect étoilé », C'est généralement une étoile à quatre pointes, quelquefois à trois. Plus l'atrophie s'accuse, plus cette étoile est étouffée entre les cellules saines. L'acidophilie augmente à mesure que se rétrécit la cellule.

Le point important, qui signale cette période de dégénérescence, réside dans l'atrophie du noyau.

3° *Dégénérescence atrophique, amorphe avec vacuolisation.* — Nous avons vu apparaître dans la cellule des vacuoles claires en même temps que dans le corps même du cytoplasma se montraient des petits grains de graisse.

Le cytoplasma est devenu amorphe. Il a perdu son aspect granuleux. Son affinité colorante n'est plus seulement portée vers les teintures acides, mais vers toutes les teintures en général, sans distinction de propriétés chimiques. A son dernier stade, cette cellule dégénérée s'effile entre les cellules voisines, elle n'est bientôt qu'une ligne chromophile.

Nous regrettons d'avoir à entrer dans ces détails cytologiques, c'est uniquement dans le but de comparer ces dégénérescences à l' " homogénéisation " de MM. Mayer, Rathery et Schœffer (1909) Dans le 1er degrè, ces auteurs signalent l'augmentation de volume des granulations ; dans le 2e les granulations se condensent et se colorent fortement ; dans le 3e la cellule devient « irrégulière, ratatinée, étoilée ». Elle se colore de façon uniforme, et très fortement. « On constate de grosses lacunes incolores ». L'analogie des deux dégénérescences est sinon complète du moins frappante, et nos conclusions ne sont aucunement modifiées dans leurs grandes lignes

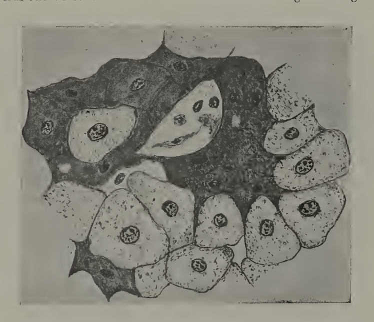


Fig. 4. — *Foie de cobaye 30 minutes après une injection intraportale de toluilène diamine.* — A côté des cellules normales d'aspect clair, on remarque l'abondance des cellules homogènes et foncées. Ces cellules homogènes ou fortement granuleuses présentent par endroit la forme étoilée. On assiste aux différents stades de l'évolution histologique : condensation granuleuse, puis dégénérescence homogène avec pycnose du noyau.

par les recherches de ces auteurs. La preuve d'ailleurs, ils nous la fournissent en confirmant nos observations au sujet de l'altération cadavérique et de la fragilité cellulaire en face des intoxications.

Immédiatement après la mort, la cellule entre en dégénérescence

granuleuse sous l'effet des phénomènes autolytiques. Cette altération est si précoce, que nous pouvions conclure *que l'étude histologique du foie à l'autopsie vingt-quatre heures après la mort exposait à des erreurs nombreuses.* Quand nous avons voulu étudier les altérations du foie humain, nous avons donc toujours eu recours à des prises d'organes dans les deux heures qui suivaient la mort.

Ces altérations cellulaires ne peuvent s'immobiliser, elles continuent leur évolution vers la destruction complète ou vers la regénérescence.



Fig. 5. — *Gigantisme cellulaire et nucléaire après une intoxication chloroformique* (période de réparation des lésions). — Dessin à la ch. claire : Obj. 1/18 de 6. Steassnie.

La *destruction cellulaire* entraîne deux processus de réparation compensatrice : l'hypertrophie compensatrice et les karyokinèses.

Dans un foie qui vient d'être l'objet d'une poussée de dégénérescence parenchymateuse se produit toujours une compensation par

l'*hypertrophie cellulaire*. Ces cellules hyperplasiées de grandes dimensions possèdent toujours un cytoplasma d'aspect normal, finement structuré, et un ou deux noyaux particulièrement tuméfiés. Il semble logique d'en faire l'expression d'une hypertrophie compensatrice (Chauffard).

Les *karyokinèses* se retrouvent dans les mêmes circonstances. Une intoxication souvent courte, d'une durée de 4 ou 5 jours, suffit, lorsqu'elle n'est pas trop massive, pour faire apparaître des figures de karyokinèse. Celles-ci se voient dans la région des cellules saines et au voisinage de foyers altérés. Hypertrophie compensatrice et

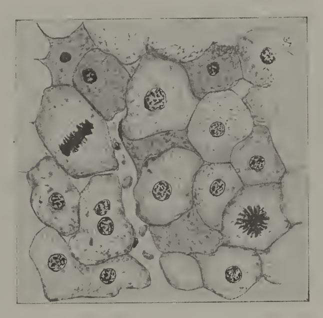


Fig. 6. — *Figures de karyokinèses* en plaques équatoriales au voisinage d'un foyer de nécrose cellulaire. (Intoxication chloroformique.) Dessin à la ch. claire.

karyokinèse traduisent donc le processus de réparation cellulaire de voisinage.

Supposons, au contraire, que la dégénérescence cellulaire ne s'accuse point jusqu'à la mort définitive de la cellule hépatique : alors si l'action toxique s'arrête, il se produit une *régénération* des cellules malades.

Certaines conditions nous paraissent nécessaires pour que cette régénérescence se produise. Il faut que le noyau ne soit pas altéré et que la cellule ne soit pas parvenue à un haut degré d'atrophie. Cette régénérescence se comprend quand on sait combien la dégénérescence granuleuse est subordonnée au début à des troubles de l'équilibre osmotique. La notion de cette fragilité cellulaire entraîne l'idée d'une facilité de réparation sur place, par simple rétablissement d'un équilibre entre les milieux cellulaires et extra-cellulaires.

La cellule hépatique, malgré son activité propre et sa résistance, obéit en effet aux lois de l'*osmose*. Une solution saline, pour lui être indifférente, doit être en équilibre osmotique.

Ainsi les solutions de chlorure de sodium peuvent ne pas être inoffensives pour les cellules hépatiques. Leur action se traduit au contraire par des altérations évidentes de la charpente cytoplasmique sous la forme de condensation granuleuse. Ces altérations dépendent du titrage de la solution, et surtout de l'élévation ou de l'abaissement de son point cryoscopique.

Nous démontrons ultérieurement que dans l'influence nocive des toxiques, il faut réserver une part à l'osmonocivité. La toxicité hépatique de *l'huile phosphorée, du chloroforme, de l'alcool, du sublimé, de la toluilène diamine* nous fait constater la précocité surprenante des altérations. C'est souvent après une ou deux heures que se manifestent les dégénérescences hépatiques. Même précocité des altérations quand, au lieu de ces toxiques, nous avons recours aux *injections de sérum d'anguille, aux injections d'hémolysine* artificielle ou d'*hépato-toxines*. Même précocité d'altérations après les *injections de bacilles d'Eberth*.

Qu'il s'agisse donc d'infection ou d'intoxication, *la cellule hépatique se montre d'une remarquable fragilité*. Rapidement elle subit l'empreinte du toxique, son cytoplasma se condense, son noyau s'altère, elle entre en dégénérescence. A la base de certaines de ces évolutions morphologiques, *il est possible de placer le rôle des actions osmotiques sans qu'il soit possible actuellement d'en fixer la part exacte.*

Cette fragilité cellulaire n'est pas également répartie. Les cellules hépatiques n'opposent pas toutes la même résistance. Il existe non seulement des zones fragiles, mais encore des cellules fragiles.

Les zones les plus fortement intéressées se localisent autour de l'espace porte. C'est au voisinage des vaisseaux qui apportent l'agent toxique, que se moutrent les premières altérations. Mais cette prédominance régionale ne peut être admise que dans les cas

d'intoxication rapide ; bientôt d'autres zones interviennent, les centres du lobule dégénèrent.

Il existe plus qu'une fragilité précoce périportale, il y a fragilité de certaines cellules. Il est fréquent, pour ne pas dire constant, d'observer sur les coupes des cellules profondément altérées à côté d'autres cellules saines. Cette prédominance des lésions sur certaines cellules est la conséquence d'une sensibilité, d'une fragilité spéciale. A la base de ces altérations il ne peut donc y avoir un simple trouble physique, toutes les cellules réagiraient alors de la



Fig. 7. — *Intoxication chronique au 8e mois par le chloroforme.* — Cirrhose cicatricielle à extension péricellulaire. Les cellules avoisinantes sont foncées, en dégénérescence acidophile, avec noyaux pycnotiques. Des cellules sont emprisonnées dans la cirrhose et présentent des dégénérescences plus ou moins prononcées.

même façon. *Il y a plus qu'un trouble de l'osmose, il y a un trouble de la vie cellulaire et, suivant la résistance vitale qu'oppose la cellule au processus d'intoxication, elle s'altère ou conserve les attributs d'une vie normale.*

Lorsque l'intoxication expérimentale est suffisamment atténuée, comme nous l'avons réalisée chez le lapin à l'aide des injections de chloroforme dans la paraffine, la lésion cellulaire se localise à des régions très limitées et les prises successives de parenchyme hépatique, à des intervalles plus ou moins éloignés, permettent de suivre l'évolution des altérations. Après deux mois, on voit se manifester utour de l'espace porte, au voisinage des cellules les plus atteintes, une pullulation de cellules embryonnaires. Peu à peu, le tissu conjonctif, tout d'abord jeune, prend les caractères du tissu conjonctif adulte, encerclant fréquemment de nombreuses cellules dégénérées. Lentement se réalise, par extension du tissu fibreux dans les zones détruites du parenchyme, une *cirrhose hypertrophique* biveineuse avec foie clouté et *splénomégalie* comme celle que nous avons obtenue chez le lapin après une intoxication de quatorze mois. Dans tous les processus toxiques, nous avons vu la sclérose parenchymateuse être précédée d'une dégénérescence plus ou moins étendue des éléments nobles.

Les infections, les intoxications par les *hémolysines* et par les *hétéro-iso- et auto-hépato-toxines* rentrent dans le même ordre de faits et les lésions produites adoptent toujours la même évolution.

Aussi en classant les processus de sclérose hépatique, avons nous longuement insisté sur l'importance de la *précession des lésions parenchymateuses* sur les lésions scléreuses. Nous avons étendu le cadre des cirrhoses cicatricielles qui nous paraissent absorber un grand nombre des scléroses centrolobulaires et même périportales. La sclérose péricellulaire ou capillaire est toujours précédée de l'atteinte des cellules hépatiques correspondantes. C'est à l'occasion de cette sclérose péricellulaire que nous avons incriminé le rôle de « processus de défense », mais il s'agit plus de défense de l'organisme à l'égard de la cellule dégénérée en voie de résorption, que de défense de la cellule elle-même contre l'intoxication.

Toute cellule altérée, en voie de résorption, comme l'est la cellule dégénérée et granuleuse, devient une source d'intoxication. Progressivement, elle fait passer dans la circulation, non seulement les poisons qu'elle a fixés, mais aussi les albumines qui constituent sa substance.

D'où défense par l'enkystement et par cirrhose péricellulaire; d'où aussi l'apparition dans le sang de poisons dits anticorps, analogues à ceux que l'on fait apparaître dans la circulation d'un animal auquel on injecte de la substance hépatique d'un autre animal. Cette substance de réaction est due à la résorption hépatique, c'est

un anticorps hépato-toxique; le sujet ne défend pas son foie, mais se défend contre son foie.

Grâce à la méthode de Bordet et Gengou, nous avons pu dépister cette substance, non seulement dans le sang d'animaux préparés par des injections de nucléo-protéides hépatiques, mais aussi dans le sérum de cirrhotiques à certaines périodes, où le parenchyme hépatique subit une poussée dégénérative. Cet anticorps complique encore plus la marche grave et progressive des cirrhoses à leur période terminale. Son apparition coïncide toujours avec des poussées dégénératrices du parenchyme. Ainsi, chaque poussée de dégénérescence hépatique entraîne une résorption partielle des tissus dégénérés. Cette résorption est naturellement toxique. D'où, défense de l'organisme à l'égard de cette auto-intoxication. Cette défense se traduit par la mise en liberté d'un anticorps qui n'est, en somme, qu'une lysine dirigée contre les albumines du foie; la lésion cellulaire se trouve de ce fait accentuée, puisqu'elle doit supporter l'atteinte d'un nouveau poison. Le cycle progressif est créé; plus l'on avance, plus le foie doit souffrir d'influences toxiques diverses, *après la cessation de l'intoxication externe, c'est l'intoxication interne qui intervient*. Il est fait, en somme, une dissociation du processus organique.

Ces recherches attirèrent notre attention vers l'étude des *hémolysines* et des *hépato-toxines*. Les hémolysines, préparées suivant la technique classique, par injections répétées de sang d'un animal à un animal d'espèce différente, nous parurent ne pas déterminer seulement en injection des phénomènes d'hémolyse sanguine. Les altérations hépatiques dégénératives sont constantes au début, et rapidement les foyers atteints deviennent le siège d'une réaction scléreuse cicatricielle que nous avons étudiée dans des prises successives de foie au même animal. C'est donc que les hémolysines constituent aussi des substances hépato-toxiques. A titre de comparaison, nous avons reproduit des hémolyses à l'aide du sérum d'anguille; de la même façon, nous observions des altérations hépatiques. Sérum d'anguille et hémolysine sont entièrement comparables à ce sujet. D'où nous pouvons déduire cette conclusion importante : *les hémolysines agissent sur l'organisme, non seulement en portant leur atteinte sur les globules rouges, mais aussi en lésant le parenchyme*. Leur action est comparable à celle d'une toxine non spécifique. La spécificité de l'hémolysine n'est que relative.

L'étude des hépato-toxines devait encore préciser avec plus de

netteté cette notion sur la *spécificité relative des anticorps*. Nous avons préparé des hépato-toxines à l'aide de nucléo-protéides de foie d'animaux de même espèce ou d'espèce différente, ainsi étaient obtenues des iso- et des hétéro-hépato-toxines. Toutes ces hépato-toxines, et plus spécialement les hétéro-hépato-toxines, possèdent la propriété de déterminer des lésions parenchymateuses du foie et, ultérieurement, des réactions scléreuses limitées, Mais, constamment aussi, les reins sont altérés par ces intoxications, au même titre que le foie est altéré à l'aide d'injection de néphro-toxines, comme des expérienccs comparatives le démontraient. Cependant, si les lésions sont pluri-parenchymateuses, elles n'en prédominent pas moins sur le foie quand il s'agit d'hépato-toxine, sur lc rcin quand il s'agit de néphro-toxine.

Une autre expérience appuyait cette opinion. Nous avons recherché, dans le sérum d'animaux préparés par les injections de foie, à dépister la présence de l'anticorps, suivant la techniquc de Bordet et Gengou : cette réaction est positive sur l'antigène-foie, mais aussi faiblemeut positive pour le rein dans quclques cas. *Une réaction d'épuisement* nous a démontré que cette néphro-nocivité des hépato-toxines n'était pas illimitée; elle s'épuise imcomplètemeut sur le rein et reste encore capable de fixer le complément sur du foie à la suite. Il est possible, donc, de distinguer dans les hépato-toxincs, comme dans les anticorps en général, deux parties constituantes : une *toxine spécifique* et une *toxine non spécifique* qui lèsent tous les parenchymes fragiles, sans distinction de nature.

L'étude de ces hépato-toxines éclaire l'action nocive du sérum des cirrhotiques à la période de dégénérescence hépatique et rend compte de la marche progressive des lésions parenchymateuses.

En somme, l'altération cellulaire non seulement précède la sclérose, mais semble même aider, dans une certaine mesure, à l'apparition d'une réaction conjonctive. L'étude histologique et expérimentale fait assister à une continuelle répercussion des altérations cellulaires ou interstitielles les unes sur les autres. La cirrhose devient ainsi d'une extrême complexité. D'autant que l'atteinte organique locale n'est pas seule en cause. L'étude des anticorps nous a montré que l'état général, que la réaction humorale jouaient un rôle important dans cette question encore si obscure de la transformation scléreuse du parenchyme hépatique.

Les lésions cellulaires dans les cirrhoses biveineuses du foie

(Nº 32)

Etudiant à nouveau les altérations des cellules au cours des cirrhoses, nous avons plus spécialement insisté sur les dégénérescences pseudo-hyperplasiques du noyau : dégénérescence vacuolaire et dégénérescence nucléolaire. Quant aux dégénérescences cellulaires, nous les avons observées surtout au voisinage des travées scléreuses, comme l'avait déjà constaté notre maître, le Pr Chauffard. Adoptant la conclusion de M. Chauffard, nous terminons en démontrant que, plus l'hyperplasie est active, plus la marche vers l'insuffisance hépatique se trouve retardée. Aussi, ce qui fait le pronostic, c'est surtout la possibilité plus ou moins parfaite d'une réparation parenchymateuse lente et progressive.

Utilisation du tannage bichromaté pour la recherche du glycogène hépatique

(Nº 42)

La technique de la gomme iodée n'est pas d'une exactitude rigoureuse pour la recherche du glycogène hépatique; nous avons utilisé une réaction de tannage des pièces suivie de chromisation, le glycogène reste insoluble et peut être dès lors coloré en rose vif, sous la forme de petites boules arrondies.

Des canalicules biliaires intercellulaires en histologie pathologique Essai d'interprétation de certains ictères d'origine hépatique

(Nos 63-64)

Au cours des altérations de la cellule hépatique, et pas nécessairement à la suite d'une gêne de la circulation biliaire, le canalicule biliaire trabéculaire présente une dilatation notable de sa lumière. Cette dilatation ne tarde pas à devenir irrégulière et porte des ampoules latérales. Nous aidant des études pathologiques et expérimentales sur les batraciens et sur les mammifères inférieurs, nous arrivons à saisir l'extension des ampoules latérales jusqu'aux espaces sous-endothéliaux, d'où communication canaliculo-interstitielle. Cette dilatation du canalicule et ces communications canaliculo-interstitielles ne sont nullement spéciales aux sténoses biliaires,

elles se produisent toutes les fois où se réalise une altération cellulaire, aussi les retrouve-t-on dans les cirrhoses, dans les hépatites dégénératives, toxiques ou infectieuses, et aussi dans les rétentions



Fig. 8. — *Foie de grenouille* (novembre). Formol salé. Hématoxyline au fer (demi-schématique). — La cellule se subdivise en deux couches : la superficielle, claire, parcourue par des filaments granuleux; la partie interne par contre plus foncée est formée par un enchevêtrement de filaments et de graisses. Le canalicule biliaire très mince apparaît en clair entre les lignes de bordure interne; on remarquera la régularité de son calibre.

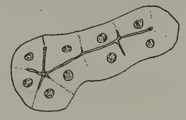


Fig. 9. — *Foie humain recueilli quelques heures après la mort.* Ictère hémolytique (dû à l'obligeance du Dr Œttinger, demi-schématique). Fixat. : Flemming fort. Color. : Magenta. Cajal. — On remarque la régularité du trajet des canalicules biliaires; les rameaux latéraux se terminent sur les faces latérales des cellules. On peut considérer cet aspect comme normal. L'ensemble représente une parcelle de travée.

biliaires, au niveau des cellules altérées par la rétention toxique.

L'existence histologique de ces altérations, et plus spécialement des communications canaliculo-interstitielles, permet peut-être de comprendre la raison de certains ictères toxiques ou infectieux apparus en dehors de toute lésion des gros canaux biliaires et en

dehors de toute hémolyse brutale. Ces constatations histologiques éclairent la pathogénie des ictères des hépatites aiguës sans lésions des gros canaux biliaires, en montrant que c'est plus haut sur l'arbre biliaire que siège l'altération causale; c'est au niveau même de la cellule hépatique qu'il faut la rechercher, sous la forme de communications directes, entre les canalicules et les zones sous-endothéliales. On ne peut incriminer, en présence de ces faits, l'erreur provenant d'artifice de préparation ou d'altération cadavérique. Nous nous sommes placé à l'abri des causes d'erreur en rejetant les injec-

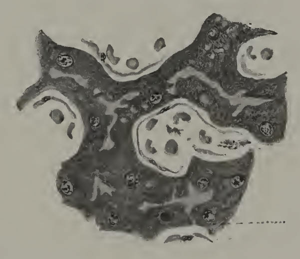


Fig. 10. — *Foie humain.* — Ictère grave au cours d'une infection générale, n° 500. Fixat. : Regaud. Colorat. : Hématoxyline ferrique. Dégénérescence granuleuse et atrophique des cellules. Dilatation considérable des canalicules biliaires avec aspect bosselé. En *a*, communication entre un canalicule biliaire et un espace interstitiel.

tions biliaires et les fixations grossières, d'une part, et, de l'autre, en fixant les pièces à l'agonie, chez l'animal, et le plus tôt possible, chez l'homme après la mort. La méthode histologique, qui nous a paru de beaucoup la plus exacte pour l'étude des lésions, est la coloration des coupes fines à laque ferrique d'hématoxyline.

Contribution
à l'étude des dégénérescences de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications brutales
(N° 45)

Pour mieux saisir les différentes étapes des lésions cellulaires, dans l'intoxication, nous avons eu recours aux batraciens (axolotl, salamandre terrestre, triton, grenouille) dont les cellules hépatiques, par les dimensions de leur cytoplasma et de leur noyau, par la simplicité de leur structure, et aussi par la schématisation de leurs groupements offrent un matériel d'étude particulièrement précieux. Utilisant différentes techniques de fixation pour étudier l'état du glycogène de la graisse et des substances albuminoïdes, nous avons distingué deux étapes successives :

Dans la première, la cellule traduit ses altérations sous la forme d'une hyperplasie notable du noyau qui peut doubler de volume, sous la forme d'un épuisement progressif des réserves glycogéniques avec rétraction de la cellule, enfin sous la forme d'une transformation granuleuse des filaments protoplasmiques appelés mitochondries.

Dans la deuxième étape, le noyau subit une dégénérescence caryorrexique (rupture de la chromatine) et les granulations protoplasmiques inégales subissent une dégénérescence graisseuse concentrique avec centre lipoïde.

En résumé, *la dégénérescence cellulaire débute par l'épuisement des réserves* et par uue phase d'hyperplasie nucléaire pour aboutir, en fin de compte, à la transformation granuleuse à la suite de laquelle chaque granulation dégénère pour son propre compte, tantôt subissant l'évolution graisseuse complète, tantôt s'arrêtant au stade lipoïde.

Les modifications et altérations du chondriome chez les mammifères
(N° 66)

Sous le nom de chondriome, il faut entendre une formation granulo-filamenteuse cellulaire. Nous l'avons étudié sur les cellules hépatiques de façon à saisir les parentés qui unissent les granulations ou granulas d'Altmann avec les formations filamenteuses ou bacilliformes appelées encore mitochondries.

Normalement, l'évolution physiologique paraît s'accompagner

d'une transformation du chondriome. A la suite d'injection d'hémoglobine, la cellule hépatique entre en hyperfonctionnement, puisque la sécrétion biliaire augmente. Durant cette phase d'hyperfonctionnement, les formations bacilliformes s'arrondissent et se transforment en granula. Au début des altérations toxiques, on assiste de même aux mêmes modifications avant la fonte des granulations. A ce point de vue les altérations cellulaires des mammifères se rapprochent des altérations cellulaires des batraciens : au début de l'intoxication, l'altération pathologique présente une analogie complète avec la modification physiologique. Il semble que l'intoxication provoque, de la part de la cellule, une réaction passagère qui reproduit certains stades physiologiques. Mais l'aspect normal du chondriome au repos, et en dehors de toute altération, nous semble résider dans l'aspect du chondriosome bacilliforme.

IV. Neurologie

Ponction lombaire curative

(N° 3)

Revue générale et synthétique des indications thérapeutiques et manuel opératoire de la ponction lombaire.

Syndrome myoclonique

(N° 4)

A l'occasion d'une myoclonie du tenseur du fascia lata, survenue chez un sujet de 32 ans, fils d'alcoolique, nous reprenons l'étude générale du syndrome myoclonique.

Notre malade présentait, outre sa myoclonie typique, à contractions inégales et arythmiques, des stigmates de dégénérescence physique et psychique sur lesquels le Pr Raymond a d'ailleurs insisté depuis longtemps. Cette myoclonie était unimusculaire et différait des formes classiques par sa localisation au tenseur du fascia lata.

Après avoir analysé les principales observations, nous acceptons

l'opinion du Pr Raymond sur l'extension du cadre des myoclonies et proposons la classification suivante qui, de même que toutes les classifications, présente le grave inconvénient de n'être que provisoire et imparfaite.

MYOCLONIES LOCALISÉES

M. cervico-faciales.	*a.* F. bénigne. Tic commun et tic non douloureux de la face. *b.* F. à phénomènes psychiques. Maladie des tics de Guinon.	
M. des membres et du tronc.	*a.* Sans mouvement.	Chorée fibrillaire de Morvan. Myoclonie unimusculaire. — plurimusculaire.
	b. Avec mouvement.	*a.* Chorée supérieure électrique de Henoch-Bergeron avec troubles psychiques. *b.* Spasmes rythmiques de Jaccoud chez les hystériques.
	c. Forme grave à lésion nerveuse.	Chorée électrique de Dubini.

MYOCLONIES DISSÉMINÉES

a. *Sans phénomènes hystériques.*	Chorée rythmique de Spring. Paramyoclonus multiplex de Friedreich. Myoclonies disséminées rythmiques.
b. *Avec phénomènes hystériques.*	Myoclonie de Carrière guérissant par suggestion.
c. *Avec phénomènes psychiques d'autre ordre.*	Chorée rythmique de Sée Chorée variable des dégénénérés de Brissaud. Myoclonie type Lemoine.
b. *Avec lésions progressives du système nerveux.*	Myélite. Observation Raymond.

V. Intoxications

a. Intoxication mercurielle.

Intoxication mortelle par l'huile grise
(N° 14)

A la suite de trois injections hebdomadaires d'une dose considérable d'huile grise, une intoxication mercurielle apparut chez une jeune femme; les signes de cette intoxication furent au complet : albuminurie, stomatite, dysenterie hémorragique, torpeur, algidité. La mort survint après une longue évolution symptomatologique (79 jours après la dernière injection). Les lésions découvertes à l'autopsie consistaient en une colite hémorragique, une néphrite dégénérative des tubes contournés, et une atteinte du parenchyme hépatique. Le mercure contenu dans le foie atteignait 0,01 par kilogr. de foie, la proportion dans le rein étant de 0,02 par kilogr.

Lésions rénales, hépatiques et intestinales au cours de l'intoxication mercurielle massive
(Nos 15 et 18)

Il est facile de reproduire expérimentalement les lésions caractéristiques de l'intoxication mercurielle. Sur le cobaye, nous avons étudié l'extrême précocité des *altérations rénales.* Celles-ci évoluent en trois étapes :

Première étape : Tuméfaction granuleuse, expulsion de boules sarcodiques.

Deuxième étape : Pycnose du noyau, segmentation de la brosse.

Troisième étape : Chute des noyaux pycnotiques et des amas granuleux dans le tube.

Les *lésions hépatiques* consistent surtout en dégénérescence atrophique à condensation granuleuse. Après trois heures d'intoxication, les cellules entrent déjà en dégénérescence.

Plus tard apparaît une nécrose du centre du lobule. L'intensité de ces lésions hépatiques explique l'apparition d'une glycosurie au cours de l'intoxication.

Les lésions intestinales sont plus tardives, mais peuvent néanmoins être reproduites expérimentalement.

La précocité de ces altérations mérite d'être signalée plus spécialement ; elle explique la marche progressive des accidents toxiques dans les intoxications massives : le rein n'est pas seul lésé, le foie l'est également. L'altération de ces deux parenchymes, dont le rôle dans la lutte antitoxique est primordial, explique la difficulté de la lutte et aussi l'échec fréquent de la thérapeutique.

b. Intoxications parasitaires

Genèse de l'éosinophilie dans la maladie hydatique. Examen histologique de la paroi kystique

(N° 29)

Sur une paroi de kyste hydatique, nous avons découvert une épaisse couronne de polynucléaires éosinophiles. Certains de ces éléments n'avaient qu'un noyau arrondi entièrement analogue au noyau des lymphocytes. Il semble que ces éléments dérivent directement et *in situ* des cellules lymphatiques ; cette transformation se produit sous l'influence d'une excitation vraisemblablement d'ordre toxique par les poisons qui filtrent à travers la membrane. Lorsque la surproduction toxique est plus accentuée, apparaît l'éosinophilie sanguine. Cette éosinophilie locale traduit l'intensité de la réaction antitoxique locale. Les éosinophiles jouent, en effet, un rôle important dans la lutte antitoxique, et d'autres faits démontrent l'exactitude de cette notion. La connaissance de la toxicité anaphylactisante du liquide hydatique récemment apportée par MM. Chauffard, Boidin et Laroche, permet donc de considérer la couronne périkystique d'éosinophiles comme une *barrière antitoxique locale* (Chauffard).

Etude biologique d'un cas de ladrerie chez l'homme

(N° 65)

Chez un homme de 25 ans, ancien porteur d'un tænia dont la nature reste inconnue, nous avons découvert en de nombreuses régions des petites tumeurs de la grosseur et de la forme d'un gros haricot, dans le tissu sous-aponévrotique et dans le tissu cellulaire sous-cutané. Il s'agissait de cysticercus cellulosæ de tænia solium. Plusieurs kystes ayant été enlevés à ce malade, nous avons observé les caractères suivants :

Le liquide de ces kystes se montre doué d'une toxicité intense anaphylactisant le cobaye, entraînant chez l'homme une violente réaction locale après intradermo-réaction. Autour des kystes, s'est établie une couronne d'éosinophiles, comme autour d'un kyste hydatique. Mais les éosinophiles n'ont pas augmenté dans le sang, et les anticorps recherchés dans le sérum par M. Weinberg font défaut.

Ces faits permettent l'affirmation d'*une réaction antitoxique locale*, sans réaction générale. A ce sujet, ce cas de ladrerie se rapproche de certains faits rares de kyste hydatique, comme MM. Chauffard et C. Vincent en ont récemment rapporté un exemple.

VI. Hématologie

Cyanose congénitale avec polyglobulie vraie sans malformation cardiaque et sans splénomégalie

(N° 16)

Cette affection se rapproche du syndrome décrit par Vaquez sous le nom d' "hyperglobulie avec splénomégalie". Elle s'en distingue cependant. Il existe bien dans notre cas de la polyhémie quantitative et qualitative avec polyglobulie à 5.600.000 et dilatation considérable du système veineux, mais la cyanose, au lieu d'apparaître tardivement comme c'est la règle, existait déjà à la naissance, et la rate n'était pas augmentée de volume. Cette cyanose congénitale ne provenait pas d'une lésion vasculaire ni d'une lésion cardiaque absentes à l'autopsie l'une et l'autre, mais d'une hyperplasie rouge de l'appareil hématopoiétique. Elle représentait, pour les globules rouges, ce que la leucémie est pour les globules blancs.

Ictère congénital par hémolyse et hématie granuleuse

(Nos 24-25-27)

L'observation que nous avons rapportée avec M. le Pr Chauffard ne diffère par aucun de ses caractères du type classique des ictères hémolytiques congénitaux, type Minkowski-Chauffard : absence

d'hérédité similaire, survenance de l'ictère dès la première enfance, évolution spéciale de ce symptôme, jamais modifié par le régime alimentaire, aggravé par les causes émotives ou les longs trajets en chemin de fer, absence de prurit, de bradycardie, mais syndrome physique caractéristique : rate très volumineuse, foie moins augmenté de volume, acholurie, urobolinurie abondante, fèces colorées et urobiliques. Ces ictériques peuvent présenter des crises douloureuses hépatiques très analogues à des coliques hépatiques, sauf que jamais à leur suite les matières fécales ne sont décolorées. La cause de ces crises doit être recherchée dans la pléiochromie biliaire de ces malades. L'intensité des phénomènes hémolytiques entraîne comme conséquence l'épaississement de la bile, et par là peut favoriser le développement sinon de calculs, du moins de boue biliaire. Malgré cette complication toute locale, ces sujets restent *plus des ictériques que des malades*, leur foie reste longtemps suffisant sans aucune tendance à la cirrhose secondaire.

L'examen hématologique montre que ces ictériques sont en outre de très légers anémiques. Le nombre des globules rouges ne tombe jamais au-dessous de 3.000.000, et si les globules sont petits (microglobulie), ils ne présentent aucune réaction rénovatrice sous la forme d'hématies nucléées.

Cette observation est l'occasion pour nous d'étudier à fond la *fragilité globulaire*; cette fragilité se décèle aussi bien avec l'action des solutions hypotoniques de chlorure de sodium sur le sang total, ou sur les hématies déplasmatisées, qu'avec l'emploi des plasmas dilués et des substances hémolysantes telles que sérum d'anguille ou sérum antihumain. Cependant nous constatons l'effet protecteur des substances colloïdes du sérum. Ce point mérite une explication. Les globules rouges de notre malade hémolysent dans une solution chlorurée sodique à $\Delta = 0{,}52$; par contre, pour obtenir l'hémolyse dans le plasma, il faut faire une dilution jusqu'à ramener le Δ à 0,39, ce qui revient à dire que dans les deux tubes où se produit l'hémolyse, l'un, celui du sérum, est beaucoup plus dilué que celui de la solution chlorurée sodique : donc dans un milieu plasmatique (colloïde) l'hémolyse se produit avec moins de facilité que dans un milieu artificiel (cristalloïde).

Le deuxième point sur lequel nous avons insisté dans notre première communication réside dans l'existence de lésions globulaires. Ces lésions globulaires étaient représentées par les *hématies granuleuses* colorées sans fixation à l'aide du réactif de Pappenheim.

Ces hématies granuleuses, toujours volumineuses, atteignaient chez notre malade le chiffre de 14 à 18 p. 100. Ces hématies granuleuses ont par la suite été retrouvées par MM. Widal, Abrami et Brulé, par MM. Chauffard et Jean Troisier, par MM. Bar et Daunay, et par MM. Roques et Chalier dans d'autres ictères hémolytiques, et ces différents auteurs ont confirmé les premiers faits observés par nous. Les hématies granuleuses, au nombre de 10 à 20 0/0, caractérisent les ictères hémolytiques, exception faite cependant pour certains cas d'anémie pernicieuse ou d'anémie grave. C'est donc un symptôme important qu'il faut joindre à la fragilité globulaire et à l'urobilinurie sans pigments biliaires urinaires, et à l'autoagglutination des hématies.

Ces hématies granuleuses étant prédominantes au cours des ictères hémolytiques apparaissant aussi chez les animaux exposés à une hémolyse brutale par le sérum d'anguille, l'eau distillée ou un sérum antihumain, affectaient donc des rapports intimes avec le processus d'hémolyse. Leur apparition après une destruction globulaire abondante, leur résistance analogue à celle des autres hématies, la présence d'hématies nucléées granuleuses dans le sang des lapins en pleine surproduction d'hématies granuleuses, leur abondance dans la moelle osseuse de lapin en pleine activité néoformatrice, nous firent penser qu'elles traduisaient une réaction médullaire atténuée. *Les hématies granuleuses sont des éléments atypiques et pathologiques de la régénération sanguine.* Ainsi l'hématie granuleuse, dans les ictères hémolytiques, n'est qu'une conséquence de l'anémie hémolytique, un témoignage indirect de la destruction globulaire. Les recherches de MM. Widal, Abrami et Brulé, puis de MM. Cade et Chalier ont confirmé notre opinion.

Les hématies à granulations

(N° 35-40)

Une distinction s'impose entre les hématies à granulations, dont les granulations sont visibles après fixation alcoolique sous la forme de grains basophiles isolés et celles dont les granulations apparaissent enfin réticuleuses par une coloration vitale ou en fine poussière après l'action du réactif de Pappenheim sans fixation préalable. Les premières nous proposions de leur réserver le nom d'*érythrocytes ponctués*, tandis que les secondes sont dénommées *héma-*

ties granuleuses. Ces deux éléments sont en effet entièrement distincts (1).

Technique. — *Les érythrocytes ponctués* peuvent être colorés après fixation alcoolique à l'aide des bleus basiques alcalins, à l'aide de la pyronine ou à l'aide d'une double coloration par le liquide de Giemsa. Les granulations apparaissent ainsi très régulièrement arrondies, ou ovoïdes, allongées simulant, des cocco-bacilles.

Les hématies granuleuses se colorent sans fixation à l'aide du réactif de Pappenheim. Le sang étalé en couche très mince, est

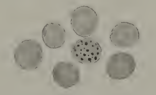


Fig. 11. — *Erythrocytes ponctués.* — Fix. alcool absolu. Color. bleu basique.

Fig. 12. — *Hématies granuleuses.* — Sans fixation. Color. Pappenheim.

séché rapidement par agitation et non fixé. On dépose alors sur la préparation une goutte du réactif de Pappenheim : la préparation, étant ensuite recouverte d'une lamelle, peut être examinée sous le microscope. Il faut avoir soin d'explorer surtout les régions où les hématies ayant perdu leur hémoglobine apparaissent presque incolores, réduites au contour de leur membrane d'enveloppe. Les hématies granuleuses se reconnaissent facilement, elles sont bourrées de très fines granulations colorées en rouge. Ces hématies granuleuses ont toujours une taille supérieure à celle des globules normaux.

A l'aide des bleus basiques, MM. Widal, Abrami et Brulé ont de même coloré ces hématies granuleuses par coloration vitale suivie de fixation, mais alors l'aspect qu'elles présentent est différent ; elles affectent la disposition de petites chaînettes de granulations et de grains agglomérés en réseau.

---

(1) Cette distinction des deux espèces de granulations globulaires se trouve récemment adoptée dans un remarquable travail de la Folia hématologica. Bd IX, 1910, par M. Richard Hertz. Cet auteur admet comme nous la nature régénératrice des hématies granuleuses.

Valeur séméiologique. — A l'état normal, le sang ne contient qu'exceptionnellement des érythrocytes ponctués, au contraire il est constant d'y retrouver 1 à 2 hématies granuleuses pour cent. La rareté des hématies granuleuses et des érythrocytes ponctués dans le sang de l'homme normal, explique l'intérêt qui s'attache à la constatation de ces éléments au cours de certains états pathologiques où leur nombre peut atteindre de très notables proportions.

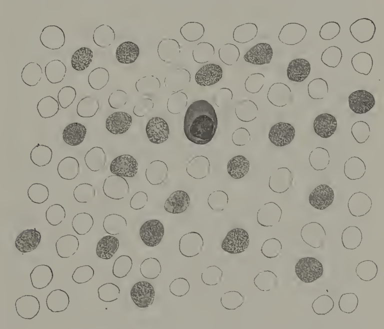


Fig. 13. — *Sang d'un ictère hémolytique.* — Color. Pappenheim sans fixation préalable. Les globules rouges sont, les uns, sains, bordés d'un trait, les autres, finement granuleux et légèrement polychromatophiles.

1. *Etats anémiques.* — La présence des érythrocytes ponctués s'y montre avec une grande fréquence, mais non avec une constance absolue. C'est surtout dans les anémies intenses à allure pernicieuse qu'on la signale, plus rarement dans les anémies secondaires (cancer, hémorragie) et dans les chloroses ou anémies tuberculeuses. Le nombre des hématies granuleuses n'évolue pas nécessairement en parallèle de celui des érythrocytes ponctués. C'est ainsi qu'on peut les observer en abondance dans les anémies pernicieuses et dans les anémies post-hémorragiques, elles sont plus clairsemées dans

les anémies tuberculeuses, dans les leucémies myélogènes et les hémoglobinuries.

2. *Intoxications.* — Si dans les intoxications par l'arsenic, l'atropine, le mercure, le cuivre et même l'alcool on a rencontré un nombre élevé d'érythrocytes ponctués, c'est surtout dans le saturnisme que cette altération a fixé l'attention des hématologistes. Après les travaux de Sabrazès, Bourret et Léger, après les recherches de l'Ecole allemande, on sait que dans le saturnisme le nombre des érythrocytes ponctués dépasse le chiffre de 1 pour 10.000. Il s'agit là d'une altération de première importance, c'est la première traduction de l'intoxication. Dans le saturnisme chronique de l'adulte, le chiffre des hématies granuleuses se trouve par contre rarement modifié.

3. *Ictères.* — Nous pouvons établir en règle générale que dans les ictères d'origine hépatique : ictère catarrhal bénin, ictère prolongé, ictère de la colique hépatique, ictère infectieux grave, cirrhoses biveineuses, maladie de Hanot, ictère chronique par lithiase du cholédoque et par cancer du pancréas, foie cardiaque, ictère chloroformique, ictères simples de la cholémie de Gilbert, foie tuberculeux, le nombre des hématies à granulations ne se trouve aucunement éloigné de la normale. Par contre, dans les ictères hémolytiques qu'ils soient du type congénital de Minkowski-Chauffard, ou du type acquis de Widal, Abrami et Brulé, le nombre des hématies granuleuses est considérablement augmenté et peut dépasser 20 p. 0/0. Il s'agit d'un caractère constant et particulièrement précieux pour le diagnostic clinique. La résistance globulaire nécessite en effet une installation spéciale et demande un certain temps de recherche; la recherche des hématies granuleuses, par sa simplicité technique et son caractère objectif, répond par contre à toutes les nécessités de la pratique courante.

Genèse. — L'hystogénèse des érythrocytes ponctués fait encore aujourd'hui le sujet de nombreuses discussions. Il semble cependant qu'aux théories dégénératrices on puisse préférer l'opinion qui considère les éléments comme un fait de régénération sanguine. Les hématies granuleuses sont beaucoup plus nettement des éléments atypiques de la régénération globulaire, comme le démontrent nos constatations cliniques et expérimentales.

Des altérations des globules rouges au cours de la colique de plomb

(N° 52)

La colique de plomb traduit une intoxication aiguë par le plomb, c'est du moins ce que permet d'affirmer l'étude hématologique. Cette intoxication entraîne une déglobulisatiou souvent considérable avec altérations presque constantes de teintes et de dimensions des globules rouges: polychromatophilie, anisocytose et légère poikylocytose. L'étude des érythrocytes ponctués au cours de la colique de plomb permet d'affirmer une augmentation passagère de leur taux. Leur existence est liée à l'intoxication saturnine, elle préexiste à la colique et lui succède.

Au cours de la colique de plomb, les hématies granuleuses sont aussi très augmentées et tombent rapidement à un taux normal après le traitement. Les jeunes gens présentent à ce sujet une réaction particulièrement accusée. Ces hématies granuleuses, éléments de rénovation sanguine, traduisent la réaction légère des tissus hématopoiétiques: c'est pourquoi leur nombre diminue quand l'intoxication ayant cessé, l'anémie disparaît.

Par contre, les sujets intoxiqués qui ne font pas une colique de plomb s'ils présentent une augmentation du nombre des érythrocytes ponctués, montrent rarement une augmentation des hématies granuleuses, et de cette contre-épreuve on peut conclure que, au cours du saturnisme professionnel, les plus violentes et les plus brutales poussées de déglobulisation toxique se manifestent en même temps que des coliques saturnines.

Chez les jeunes gens exposés à l'intoxication saturnine, l'existence d'hématies granuleuses en grand nombre au cours d'une d'une colique douteuse, doit faire songer à une colique de plomb.

L'action du traitement est suivie facilement par l'examen des hématies granuleuses qui constituent un véritable thermomètre des troubles de l'hématopoïèse.

Leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique

(N° 41)

L'observation de leucémie aiguë que nous avons rapportée est intéressante à plus d'un point de vue. Il s'agit d'un sujet de 34 ans, malade depuis trois mois environ. Le début des accidents se fait

par des hémorragies intestinales persistantes, puis, un mois et demi plus tard, se produisent des hémorragies gingivales et pharyngées. La persistance de ces hémorragies provoque une profonde anémie. A l'hôpital nous voyons se développer, en plus, des taches purpuriques et des hématuries. Des ganglions petits et durs apparaissent au niveau des chaînes cervicales, la rate est à peine perçue et le malade meurt en grande anémie.

Au cours de cette évolution morbide, l'*intensité des hémorragies* s'est montrée particulièrement marquée. Dès le début, c'est le symptôme qui domine. Puis, les hémorragies se produisent au niveau de toutes les muqueuses digestives, et en dernier lieu au niveau de l'épithélium rénal. La peau est presque épargnée, à peine quelques taches purpuriques et ecchymotiques se montrent dans les derniers jours.

L'hématologie va nous apporter l'explication de ces hémorragies. Outre l'irrétractilité du caillot et l'anémie globulaire, nous observons une leucocytose intense atteignant plus de 200.000 leucocytes par millimètre cube. Il s'agit presque uniquement de mononucléaires à protoplasma basophile et à noyaux clairs. Nous appuyant sur les formes de transition avec les myélocytes et aussi sur le pouvoir protéolytique de ces éléments, pouvoir spécial aux éléments de la série médullaire, nous les classons parmi les myélocytes non granuleux ou cellules primordiales.

L'intensité du syndrome hémorragique contrastant avec la facilité de la coagulation devait attirer notre attention. Nous avons recherché, par l'étude histologique et clinique, à en pénétrer le processus intime.

L'examen des coupes et des pièces microscopiques nous a montré que les hémorragies affectaient une localisation spéciale. Les muqueuses gingivales et pharyngées dans les régions les plus riches en tissu lymphatique, les muqueuses gastriques et intestinales étaient le siège de lymphômes et d'hémorragies. Au niveau de l'intestin, l'altération se présentait sous un aspect caractéristique : les points hémorragiques siégeaient sur de petits lymphomes blanchâtres et surélevés. L'examen histologique de ces muqueuses, du cœur, des reins, du cervelet, nous fit voir que partout où il existait des hémorragies, on retrouvait le lymphôme localisé ou diffus formé de mononucléaires à noyaux clairs et à protoplasma basophile, parmi lesquels s'infiltraient de nombreux mononucléaires de la série lymphatique. Au niveau des gencives, l'altération affectait une netteté encore plus frappante. Comme les éléments myélocytaires du sang

possédaient un fort pouvoir protéolytique apprécié sur les tubes de sérum coagulé, nous avons démontré que les hémorragies, aucunement en rapport avec des troubles de la coagulation sanguine, se produisaient par suite de la digestion des parois capillaires par des amas lymphomateux d'éléments embryonnaires. Cette nouvelle pathogénie des hémorragies leucémiques s'appuie sur des constatations précises et explique les fréquents échecs de la thérapeutique symptomatique.

Des anémies et des processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du traitement radiothérapique

(N° 68)

La radiothérapie agit sur les leucémies comme agent destructeur de leucocytes ; cette action est le plus souvent utile, parce que limitée, elle peut se montrer cependant nuisible dans certaines circonstances. Nous rapportons deux observations de leucémies qui le démontrent.

La première se rapporte à un sujet de 67 ans atteint d'une leucémie lymphoïde, suivi au point de vue clinique et hématologique depuis 6 ans. Il s'agit d'une leucémie à type splénique pur. A deux reprises, à la suite de séances répétées d'irradiation, notre malade présente une baisse rapide et considérable de ses leucocytes suivie quelque temps après par une anémie prononcée. Cette anémie s'est toujours terminée de la même façon. La cessation de la radiothérapie et le repos permettaient une rapide réparation des globules rouges, mais en même temps les leucocytes augmentaient, le malade cessait d'être un anémique pour devenir un leucémique,

La seconde observation est celle d'un malade de 33 ans atteint d'une leucémie myéloïde. Son affection a par contre deux étapes. Dans une première étape, il s'agit d'une leucémie myéloïde classique, on irradie prudemment la région splénique. La courbe des leucocytes tombe régulièrement, à mesure que les globules rouges augmentent en nombre. A la fin de ce traitement, sauf quelques troubles de la vue et quelques taches purpuriques, le malade semble en voie de guérison. Pendant un long mois, il reste chez lui, et nous le voyons durant sa deuxième étape. L'état s'est complètement modifié, au point que sans les renseignements précis fournis par le malade, sans l'existence d'une splénomégalie, on hésiterait pour le diagnostic de l'anémie. Les hémorragies, dont la muqueuse gin-

givale est le siège, simulent le scorbut ou la leucémie aiguë hémorragique. L'anémie est intense et progresse d'ailleurs avec rapidité jusqu'à la mort dans les jours qui suivent, par suite de la persistance des hémorragies muqueuses.

L'examen du sang ne présente rien de spécial à signaler dans la première étape, du chiffre de 200.000 leucocytes par mm^3, la chute leucocytaire se fait normalement. Beaucoup plus intéressantes sont les lésions présentées durant la période terminale. Les leucocytes sont tombés 4.500 et sont presque uniquement formés de myélocytes non granuleux à protoplasma basophile ou cellule primordiale. Il y a leucopénie avec formule sanguine analogue à celle que l'on rencontre dans la leucémie aiguë.

Reste à interpréter cette brusque transformation évolutive. Après avoir rejeté l'hypothèse non justifiée d'une infection aiguë surajoutée, après avoir, en nous appuyant sur les résultats hématologiques, écarté l'origine hémolytique ou hémolysinique de l'anémie, nous nous basons sur la diminution considérable du pouvoir leuco-conservateur du sérum (réaction du Pr Achard), indépendante d'une action osmo-nocive ou digestive, pour conclure que la chute leucocytaire brutale est due à la destruction massive des globules blancs par une leucolysine. Cette leucolysine explique de même la chute leucocytaire que l'on obtient après 4 heures en injectant ce sérum au lapin par voie sous-cutanée. La destruction des leucocytes ainsi obtenue retentissait nécessairement sur la série rouge de l'hématopoïèse et une anémie secondaire en résultait. Tous ces accidents disparurent chez le premier malade quand on cessa les irradiations. Il faut donc chercher dans celles-ci la raison de la leucolysine, et voici comment nous relions les phénomènes observés en nous appuyant sur les raisons cliniques et hématologiques. Après des irradiations en série, une leucolyse intense se produisait, le malade en éprouvait tout d'abord une amélioration, mais l'apparition de ferment leucolytique continuait l'action leucolysante des rayons, et même, après cessation du traitement, comme chez notre deuxième malade, la leucocytose diminuait et le chiffre des globules blancs tombait notablement au-dessous de la normale. Qui dit leucolyse aussi marquée, dit anémie profonde ultérieure, puisque le globule rouge possède une origine médullaire et par conséquent reçoit le contre-coup du bouleversement de l'hématopoïèse. Cette leucolyse a pu être enrayée à temps chez notre premier malade; chez notre second malade, la mort s'est produite surtout par le fait de l'anémie pernicieuse, car l'élévation du chiffre des globules blancs permettait d'affirmer la diminution d'activité du ferment leucolytique.

Une conclusion pratique se déduit d'elle-même de ces faits, à savoir la nécessité d'une surveillance continue des leucémiques irradiés, et une extrême prudence dans la fixation de la durée et de la date des séances radiothérapiques.

VII. Hémato-Biochimie

a. Notions cliniques et expérimentales

Les ferments digestifs des leucocytes dans les exsudats des séreuses. Le zymo-diagnostic.

(Nos 46-47-48)

Utilisant comme technique la digestion des milieux albumineux solides (sérum de bœuf coagulé, ovalbumine coagulée), nous avons remarqué après Müller et Jochmann que le dépos à la surface de ces milieux de gouttes d'un culot de centrifugation provenant d'un exsudat à polynucléaires produisait, après 24 heures de séjour dans une étuve à 53°, des cupules arrondies, creusées dans l'albumine par une liquéfaction progressive. Cette liquéfaction ne peut être attribuée à une action microbienne, elle se produisait en effet dans des vapeurs de formol, avec des exsudats aseptiques, et à une température élevée, autant de conditions qui entravent le développement des éléments pathogènes. Les recherches chimiques nous ont montré que cette digestion des albumines allait jusqu'à la production des peptones et d'acides amidés. Il s'agit d'une hydrolyse progressive oxy-réductrice de la molécule albuminoïde. Elle se produit en milieu faiblement alcalin, il s'agit donc d'un processus digestif analogue à celui que réalise la trypsine.

Nous nous sommes demandé si ce ferment du polynucléaire était le fruit de vingt-quatre heures d'autolyse dans l'étuve à 53 degrés. Ne s'agit-il pas là d'un ferment autolytique (protéase autolytique), comme on en voit apparaître dans certaines autolyses aseptiques d'organes tels que le foie? Ou bien le ferment est-il préformé dans le globule blanc? Nous pouvons répondre à cette question, après avoir comparé le ferment retiré d'un même pus immédiatement

4

après extraction et après vingt-quatre heures d'autolyse : que le ferment obtenu avant toute autolyse paraît très nettement actif. Il nous semble donc juste d'admettre la préexistence du ferment avant l'autolyse dans un pus frais.

Cette propriété de digérer les albumines solides fait défaut, quand au lieu de polynucléaires on emploie les exsudats à mononucléaires. Par contre, ces exsudats possèdent quelquefois la propriété de creuser des sillons dans une plaque de cire jaune par une digestion des substances grasses de ce milieu : cette action est due à un ferment spécial, une lipase dont l'action se manifeste de préférence entre 37° et 50°.

Ces deux ferments, protéase des polynucléaires, lipase des mononucléaires, peuvent être isolés de pus formés de ces éléments. De suppurations aiguës, nous avons extrait, immédiatement après la ponction, une protéase active, tandis que pour obtenir une lipase, il nous a fallu recourir à des suppurations tuberculeuses.

Quels avantages pouvait nous apporter l'utilisation de ces techniques dans le diagnostic des suppurations ou des exsudats? Au premier abord, l'étude des ferments leucocytaires fournit les mêmes renseignements que la cytologie, mais avec moins de précision. La cytologie, grâce au pourcentage, renseigne sur l'équilibre des formules leucocytaires : c'est *un procédé quantitatif*; tandis que la zymologie ne fait soupçonner que l'espèce leucocytaire dominante : c'est *un procédé simplement qualitatif*. En somme, l'étude des ferments ne serait d'aucune utilité, si le cytodiagnostic pouvait renseigner d'une manière constante. Mais *ce cytodiagnostic peut se trouver en défaut, la morphologie cellulaire peut être altérée*, les éléments difficiles sinon impossibles à reconnaître, c'est alors que la recherche des propriétés digestives, que nous dénommons *zymodiagnostic,* pourra nous fournir des renseignements. De nombreux exemples peuvent être rapportés à l'appui de cette manière de voir, nous nous contenterons de la seule conclusion déduite de ces faits.

La cytolyse cellulaire est un obstacle au cytodiagnostic, mais elle n'entrave aucunement le zymodiagnostic. Quand on hésitera en face d'éléments très déformés *en désagrégation cytolytique*, quand les cellules seront très altérées, quand les noyaux des polynucléaires, entrant en *condensation pycnotique,* simuleront des lymphocytes bosselés, c'est alors que deux gouttes de culot déposées sur albumine coagulée trancheront le différend. *L'apparition d'une dépression en cupule le lendemain permettra l'affirmation de la polynucléose.*

Le *zymodiagnostic protéolytique* est positif quand il s'agit d'épan-

chement à polynucléaires, pleurésies aiguës, méningites cérébro-spinales, arthrite blennorragique, hémorragie méningée infectée secondaire. Il se trouve négatif, tandis que le *zymodiagnostic lipolytique* est positif, seulement d'une manière inconstante, dans tous les épanchements chroniques, pleurésies chroniques tuberculeuses, ascite de cirrhose alcoolique, méningite syphilitique chronique, etc.

Le ferment protéolytique des leucocytes dans les méningites aiguës à méningocoques

(N° 49)

Le liquide céphalo-rachidien des méningites aiguës à méningocoques possède de remarquables propriétés digestives pour l'albumine en milieu faiblement alcalin. Ce pouvoir tryptique appartient surtout au culot de polynucléaires; cependant le liquide décanté est loin de s'opposer à cette action digestive, au contraire il peut y participer par le fait des cytolyses leucocytaires. Dans cette note, nous émettons l'hypothèse que le sérum antiméningococcique agit non seulement comme facteur bactériolytique, mais aussi comme antiferment qui s'oppose à l'action nocive de cette protéase leucocytaire. Ce serait peut-être la façon de comprendre les améliorations nettes et rapides de méningites cérébro-spinales obtenues par la simple injection intra-rachidienne de sérum non spécifique.

Le ferment protéolytique des leucocytes

(Nos 53-56)

Le ferment protéolytique des leucocytes polynucléaires ne possède pas une représentation figurée (grains de zymogène) dans les granulations neutrophiles des polynucléaires et des myélocytes. Nous avons en effet montré, à l'occasion d'un cas de leucémie aiguë, que des myélocytes non granuleux, à protoplasma basophile, possèdent la même propriété. Il s'agit donc d'une propriété spéciale à tous les éléments de la série myéloïde, contrairement aux leucocytes de la série lymphatique, qui, eux, paraissent exempts de protéase active en milieu alcalin.

Il résulte de nos recherches que la leucocytose à polynucléaires, qui apparaît durant la digestion des carnivores, relève d'une excitation fonctionnelle ayant pour but de permettre l'assimilation digestive de certaines albumines insuffisamment modifiées par la

digestion gastro-intestinale. Cette excitation fonctionnelle a d'ailleurs comme résultat la propriété des polynucléaires; seuls, les polynucléaires d'animaux consommant beaucoup d'albumines animales, se montrent protéolysants; chez les herbivores, les polynucléaires sont souvent indifférents, mais nous avons pu, chez le cobaye, par une nourriture albuminoïde longtemps poursuivie, transformer les polynucléaires inactifs en polynucléaires capables d'une protéolyse légère.

Chez le nourrisson, des constatations analogues sont apportées par la leucocytose digestive, Si, brusquement, on fait prendre à un nourrisson nourri au sein une alimentation au lait de vache, il se produit une leucocytose brutale.

On peut admettre que la plus grande quantité d'albumine ingérée nécessite une élaboration digestive plus active et, par suite, une surproduction de leucocytes; ce qui le prouve, c'est que la leucocytose est moins nette chez des enfauts à qui l'on donne du lait de vache coupé de deux tiers d'eau. Mais l'albumine du lait de vache n'agit pas seulement par sa quantité, elle agit aussi par son caractère « hétérogène ». A ce titre donc, la leucocytose qu'elle provoque peut être considérée à la fois comme une réaction digestive et antitoxique.

D'autres expériences démontrent le rôle des polynucléaires dans la résorption des albumines.Les injections d'albumine à l'animal, qu'il s'agisse d'albumine liquide ou solide, provoquent toujours une polynucléose locale, même chez les animaux dont les polynucléaires ne contiennent que très peu de ferments, comme les cobayes; il est possible que, dans ces cas, les polynucléaires fassent une rapide éducation fonctionnelle pour réaliser la digestion de l'albumine.

Ce ferment leucocytaire joue probablement un rôle dans les fonctionnements glandulaires et dans la coagulation du sang, sans que l'on puisse actuellement apporter à ce sujet toute notion définitive.

Dans notre deuxième mémoire, nous abordons les applications à la pathologie générale de ces notions en les envisageant au point de vue des réactions locales et des réactions générales.

Réactions locales. — Le pus aigu à polynucléaires de l'homme et du chien possède un très fort pouvoir protéolytique, même quand il est aseptique. Cette propriété lui vient des leucocytes qu'il contient. Ce pouvoir protéolytique joue un rôle important dans le déterminisme de la réaction aiguë, car cette réaction aiguë manque

souvent chez les animaux dont les leucocytes sont peu actifs ; elle peut être provoquée par les injections de trypsine ou par la détermination artificielle d'une polynucléose locale (injection modificatrice dans les abcès). La protéase leucocytaire explique l'absence de coagulation du pus et l'apparition de peptonurie, à la période terminale des suppurations, l'incoagulabilité et la résorption de certains épanchements hémorragiques.

L'évolution torpide des abcès froids s'explique par l'absence de protéase active, la preuve en est facile à établir : l'injection modificatrice (huile créosotée iodoformée), en appelant des polynucléaires, confère à l'abcès froid une évolution aiguë.

Réactions générales. — L'injection de ferment tryptique provoque des poussées thermiques. En nous appuyant sur des preuves nombreuses et en adoptant l'opinion de notre maître, le Pr Albert Robin, nous admettons que la poussée thermique qui suit les injections de ferments métalliques ou de collargol est due à la mise en liberté de la protéase leucocytaire. Même interprétation pour la fièvre aseptique post-traumatique, pour la fièvre de résorption, pour les poussées thermiques de certaines leucémies aiguës et des fièvres radiothérapiques apparues après de nombreuses séances d'irradiation au cours des leucémies. Rappelant notre observation de leucémie aiguë hémorragique, nous montrons que la digestion des capillaires par la protéase des amas myélomateux peut engendrer des ruptures et des processus hémorragiques. Enfin, l'existence de la peptonurie ou de l'albumosurie se trouve souvent subordonnée à un processus de digestion par la protéase leucocytaire (suppurations locales, maladies aiguës, etc.).

Du rôle des ferments leucocytaires dans la résolution de l'exsudat pneumonique

(No 67)

La résolution de l'exsudat pneumonique nous semble, dans une part prédominante, l'œuvre des ferments leucocytaires. L'examen suivi du sang, des urines et de l'expectoration nous apporte des preuves importantes à l'appui de cette manière de voir. L'évolution du processus traverse trois étapes. Dans la première, des phénomènes précritiques se produisent sous la forme d'une poussée de polynucléose sanguine, en même temps qu'une exacerbation thermique. Dans la deuxième phase, les polynucléaires du sang subis-

sent une chute rapide; ils se fixent, pour une grande partie, dans l'exsudat alvéolaire. Enfin, dans la troisième phase après la défervescence thermique, l'expectoration, de rouillée qu'elle était, devient opaque, l'albumine qu'elle contenait diminue; elle acquiert un fort pouvoir protéolytique et contient souvent des traces de peptones; d'autre part, les urines peuvent contenir des peptones et, quelquefois même, des traces d'un ferment tryptique. A mesure que se développent ces symptômes, les signes cliniques de l'exsudat fibrineux s'espacent. En somme, au moment où disparaît l'exsudat, l'expectoration et les urines peuvent contenir des traces de ferment tryptique et des peptones; c'est plus qu'il n'en faut pour admettre que l'exsudat alvéolaire est en partie, sinon totalement, transformé par digestion leucocytaire.

Plusieurs tracés et observations nous fournissent des exemples de ce processus. Nous montrons que dans les *pneumonies abortives* où la défervescence se fait avant le huitième jour et dont l'hépatisation n'est pas étendue, l'intensité des réactions chimiques de l'expectoration et des urines (ferment protéolytique, peptones) est subordonnée à l'étendue du foyer hépatisé. Les foyers peu denses, dont la résorption est précoce, ne s'accompagnent que de réactions très atténuées.

Dans les *pneumonies à défervescence tardive*, au contraire, ces réactions, au lieu de se répartir sur deux ou trois jours, s'espacent sur une durée de cinq à six jours. Dans les *pneumonies doubles*, c'est pendant plus longtemps encore que l'on peut observer de la peptonurie et du ferment protéolytique dans l'expectoration.

Il ne faudrait cependant pas croire que la présence de peptones et de ferment protéolytique dans l'expectoration autorise l'affirmation d'une résolution prochaine de l'exsudat; en effet, les pneumonies grises peuvent offrir les mêmes caractères. L'action digestive des leucocytes n'est pas diminuée au cours de l'hépatisation grise, ce n'est pas là qu'il faut chercher une des raisons de la mort. Les ferments leucocytaires, au contraire, dépassent leur but, l'afflux abondant des leucocytes dans le foyer hépatisé donne naissance à une grande quantité de ferment leucocytaire. Aussi la pneumonie grise est-elle parfois déliquescente, souvent friable.

La connaissance de ce processus digestif par hydrolyse oxydoréductrice permet peut-être d'asseoir une conclusion thérapeutique. Les injections de ferments métalliques, ou de métaux colloïdaux électrique réalisent, comme l'a montré le Pr Albert Robin. des réactions sanguines et urinaires analogues à celles que l'on observe

à la défervescence de la pneumonie. Il semble que ces substances agissent en provoquant la cytolyse des polynucléaires et la mise en liberté de leur ferment protéolytique. Leur action peut donc être heureusement associée au processus naturel.

Ces faits démontrent l'extrême complexité du processus réactionnel au cours de la pneumonie; or, si les ferments leucocytaires occupent un des premiers rangs parmi les facteurs de défense, on ne peut nier l'association d'autres facteurs plus complexes; la guérison de la pneumonie est non seulement l'extinction d'une infection, c'est un bouleversement chimique général et local dont on ne possède encore que quelques fragments sur lesquels il est difficile de baser une thérapeutique véritablement spécifique et constamment active.

La lipase des leucocytes

(Nº 50-51-59)

Si le ferment protéolytique caractérise les éléments de la série myéloïde, il semble que la lipase caractérise, mais d'une manière inconstante, les éléments de la série lymphatique. Pour rechercher ce pouvoir lipasique, il est nécessaire comme nous l'avons démontré, d'associer au moins trois réactions ; la réaction sur la monobutyrine, sur la graisse de beurre carbonatée et sur la cire jaune pure d'abeille (1).

Les deux premières réactions nécessitent des dosages; la dernière, la plus inconstante, offre l'unique avantage d'être plus objective. La lipase leucocytaire se rapproche par beaucoup de ses caractères de celle qu'Hanriot a dépistée dans le sérum normal. Elle agit sur les graisses neutre par hydrolyse et les dédoublant en acide gras et en glycérine, elle réalise une véritable saponification. Nous avons pu extraire cette lipase à l'état pur de certaines suppurations tuberculeuses, de façon à étudier son influence chimique.

Parmi les organes hématopoiétiques des mammifères en général, nous avons dépisté la présence de la lipase dans les ganglions, accessoirement dans la rate, jamais dans la moelle osseuse. Parmi les exsudats dont les éléments ont été examinés à ce sujet, se sont montrés lipasogènes les exsudats chroniques lymphocytaires et sur-

(1) Nous ne pouvons entrer ici dans les détails techniques que nécessitent ces épreuves; nous renvoyons aux articles originaux où ces techniques se trouvent amplement décrites.

tout les pus tuberculeux. Il s'agit donc d'un ferment qui semble propre aux éléments de la série lymphatique.

De même que pour le protéase leucocytaire, on peut envisager le rôle de cette lipase en pathologie générale à l'occasion des processus généraux et des processus locaux. Mais les processus locaux seuls offrent un intérêt primordial.

Les leucocytes de la série mononucléaire interviennent dans la résorption normale des graisses neutres ; dans la digestion des graisses des chylifères, ils jouent un rôle important comme le démontre le fort pouvoir lipasique des ganglions mésentériques. Cette action adipolytique des mononuclaires est la conséquencee de leur élaboration de ferment lipasique.

Nous envisagions déjà dans notre mémoire des Archives des maladies du cœur le rôle de la lipase leucocytaire dans la défense antibacillaire, ce que nous développerons dans un travail ultérieur.

Rôle de la lipase dans la défense anti-bacillaire

(N° 61-72)

Il est de règle de retrouver dans les pus tuberculeux non infectés et non modifiés par des injections médicamenteuses un ferment lipasique à l'aide des trois méthodes préconisées par nous. Cette lipase du pus tuberculeux provient nécessairement des mononucléaires si abondants autour du foyer tuberculeux et qui normalement possèdent cette propriété digestive.

Quelle est l'action de cette lipase sur le bacille de Koch ? Nous l'avons jugée en recherchant les modifications morphologiques du bacille coloré à l'aide de la méthode Gram-Ziehl. *In vitro*, après vingt-quatre heures de séjour dans une solution de lipase active, les bacilles ne manifestent qu'une bactériolyse légère. Après le même temps de séjour dans une solution de protéase leucocytaire, ils conservent leur aspect normal. Par contre, si, après vingt quatre heures de séjour dans la lipase, les bacilles sont portés dans une solution de protéase, la bactériolyse est intense.

On peut conclure que *le bacille est protégé contre les ferments protéolytiques par son enveloppe cireuse ;* lorsque cette enveloppe disparaît, le bacille est vulnérable. Or, la lipase du pus tuberculeux joue le rôle de dissolvant de l'enveloppe cireuse ; *elle sensibilise le bacille.*

Le tuberculeux, réchauffé par des injections modificatrices, con-

tient pendant un certain temps à la fois de la protéase et de la lipase mais rapidement la lipase disparaît pour faire place à la protéase des mononucléaires. A la phase de début de la réaction, quand les deux ferments coexistent, le pus possède un pouvoir bactériolytique évident *in vitro* sur les bacilles de Koch. Cette propriété peut, en partie, expliquer l'évolution de ces foyers tuberculeux vers la guérison.

Cette bactériolyse peut cependant ne pas être réalisée dans le foyers tuberculeux si les bacilles, profondément situés, échappent à l'action des ferments ; c'est probablement le cas pour les tuberculoses profondes et viscérales. La tuberculose pulmonaire rentre dans ce cadre.

Cette influence des ferments sur la bactériolyse du bacille nous permet de considérer que la cause de la réaction lympho-conjonctive réside dans l'enveloppe cireuse du bacille. Cette enveloppe constitue au bacille une enveloppe de protection ; l'organisme pour se défendre contre la pénétration microbienne doit nécessairement envoyer à sa rencontre les seuls éléments figurés capables de digérer les graisses, les éléments de la série lymphatique. Cette notion de l'adaptation défensive s'appuie sur plusieurs faits : réaction analogue produite par des injections de graisses extraites du bacille, de graisses non bacillaires, de bacilles morts, etc.

De plus, *les animaux dont la lipase est particulièrement active phagocytent et détruisent très rapidement les bacilles de Koch injectés.* Un exemple curieux nous est offert par la chenille de la mite d'abeille (Métalnikoff). Celle-ci possède une lipase qui dédouble non seulement la cire d'abeille, mais encore la cire extraite des bacilles de Koch. En quelques heures les bacilles injectés à ces chenilles sont détruits et l'animal peut continuer son cycle évolutif sans présenter le moindre trouble.

Ces expériences nous permettaient d'espérer une immunisation artificielle des mammifères par l'éducation fonctionnelle de leur lipase ; n'est-il pas démontré que les animaux traités par des corps gras (lécithine, huile) durant leur période de tuberculisation présentent une résistance extraordinaire? D'autre part, ne connaissons-nous pas l'influence favorable des absorptions massives d'huile de foie de morue dans le traitement des tuberculoses humaines? *Cet espoir d'une immunisation artificielle par injections de cire ou de graisses a été déçu,* nous n'avons pu, malgré de très nombreuses injections, réaliser l'immunisatiou complète et définitive des cobayes, à peine avons-nous obtenu une plus longue survie que celle

des animaux témoins. Cet insuccès s'explique par ce fait que l'action thérapeutique, pour être complète, doit envisager l'excitation *double* des ferments lipolytiques et protéolytiques ; dans nos expériences nous n'avons obtenu qu'une seule de ces excitations, l'autre nous manquait pour terminer l'action défensive (le cobaye en effet possède des polynucléaires très peu protéolysants).

Infection secondaire à staphylocoque doré dans un pyopneumothorax tuberculeux. Etude des réactions digestives des leucocytes

(N° 58)

L'infection secondaire des suppurations tuberculeuses est souvent une complication d'une extrême gravité. Il n'en est pas toujours ainsi : certaines infections secondaires sont loin d'être nuisibles, elles peuvent même se montrer favorables et accélérer l'évolution vers la guérison. C'est un fait qui dépend de la nature même de cette infection, il faut une infection suffisamment marquée pour être utile et aussi suffisamment atténuée pour ne pas être dangereuse. L'observation que nous rapportons est la démonstration frappante de cette idée.

Un jeune homme de 18 ans présente une pleurésie suppurée avec pneumothorax de nature tuberculeuse, comme le démontrent les inoculations au cobaye. Cette pleurésie est de plus infectée par un staphylocoque très peu virulent. Telle association n'est pas pour nous faire envisager le pronostic sous un angle favorable. Cependant, l'évolution se fait progressivement vers la guérison complète. C'est qu'il s'est passé, sous l'effet de l'infection, une modification importante du pus : des polynucléaires y sont apparus et bientôt y pullulent, le pouvoir protéolytique antérieurement négatif devient positif. Le pus a donc cessé de posséder les réactions typiques du pus tuberculeux, il se réchauffe et se comporte comme un pus modifié par des injections iodoformées et créosotées. La protéase leucocytaire favorise la fonte des masses tuberculeuses, et les bacilles étant détruits la lésion évolue rapidement vers la guérison. L'infection staphylococcique a remplacé simplement l'injection modificatrice. Suffisamment atténuée pour ne pas se compliquer de réactions générales violentes et par là dangereuses, l'infection secondaire a suffi pour provoquer une réaction locale et congestive. Notre pleurésie qui menaçait de devenir chronique et torpide, à cause de l'absence de fer-

ments digestifs qui en permissent l'assimilation et la résorption, était réactivée et dès lors les lésions tuberculeuses se trouvaient menacées à cause de leur moindre résistance.

Une conclusion pratique découle d'une telle constatation. Toutes les infections secondaires des suppurations tuberculeuses ne sont pas également dangereuses ; il en est au contraire qui peuvent jouer un rôle modificateur et favorable; *ces cas exceptionnels améliorent la lésion tuberculeuse comme l'injection modificatrice des abcès froids en favorisant l'arrivée des polynucléaires et la mise en liberté de leur protéase active*, dont le pus manifeste sa présence au cours de l'analyse zymologique.

b. Applications thérapeutiques

Comment guérit un abcès froid?

(N° 57)

Sans envisager les guérisons des abcès froids ouverts et des abcès par migration, nous opposons surtout la guérison lente des abcès non ouverts, et la guérison rapide des abcès injectés. Nous avons déjà eu l'occasion de démontrer que la lenteur de l'évolution des abcès froids ordinaires provenait surtout de l'absence de protéase leucocytaire.

Dans le but de provoquer dans ces abcès des réactions aiguës, nous avons injecté dans leur cavité de la trypsine ou de la papaïne (ferment protéolytique végétal). Mais en comparant les résultats fournis par ce mode de traitement et ceux fournis par les méthodes courantes, nous n'avons pas observé la moindre supériorité en faveur des injections de ferments. Au contraire, il arrive que les solutions de ferments, qu'il s'agisse de trypsine ou de papaïne, malgré l'adjonction de traces d'antiseptiques s'infectent, et l'injection devient alors dangereuse.

On remplace avantageusement ces injections de ferments par les simples injections modificatrices.

Nous avons étudié l'influence de plusieurs substances employées couramment (*éther iodoformé, huile créosotée et iodoformée, huile gomenolée, naphtol camphré et nucléinate de soude au 1/100*). Toutes ces substances exercent une action analogue, et c'est le processus général de leur influence que nous étudierons. Il serait

absurde de prétendre que ces substances agissent à titre d'antiseptiques; pour qui connaît l'épaisseur des parois de l'abcès, l'anfractuosité de la cavité, l'infiltration tuberculeuse avoisinante et aussi la situation profonde du bacille, l'antisepsie de l'abcès tuberculeux est aussi illusoire que l'antisepsie intestinale. Les injections modificatrices n'agissent pas de cette façon; elles interviennent tout simplement comme substances toxiques, déterminent une congestion considérable des vaisseaux de la paroi, des hémorragies capillaires et surtout un *afflux abondant de polynucléaires.* Le pus, verdâtre avant l'injection, formé de débris cellulaires, se transforme en deux jours en un pus rougeâtre, filant, abondant, formé de nombreux globules rouges et aussi de nombreux globules blancs polynucléaires, dont la plupart sont en voie de destruction. Analysons le pouvoir protéolytique de ce pus. Il s'est entièrement modifié : *avant l'injection, pas de protéase*; *après l'injection, protéase abondante* digérant avec une extrême facilité toutes les albumines.

L'injection modificatrice liquéfie les produits tuberculeux par une action indirecte : en appelant tout d'abord des polynucléaires, puis en les détruisant pour mettre en liberté leur ferment protéolytique; c'est ce *ferment* qui constitue l'*agent de liquéfaction*, puisqu'il digère les albuminoïdes.

Traitement des suppurations aiguës par l'antiferment protéolytique
(N° 60)

La réaction aiguë locale, qui caractérise l'abcès chaud, apparaît comme la résultante de facteurs multiples. Parmi ces facteurs, à côté des agents pathogènes et de leurs toxines, il faut réserver une part importante au ferment protéolytique apporté au niveau de l'abcès *par les polynucléaires.*

Avec certains auteurs allemands nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible de traiter les suppurations aiguës en neutralisant simplement le ferment protéolytique. Pour neutraliser ce ferment digestif des polynucléaires, on avait un antiferment tout désigné sous la forme du sérum sanguin. On pouvait utiliser cet antiferment sérique pour combattre dans les suppurations aiguës une protéolyse dont l'intensité, dépassant la mesure, aggrave l'évolution locale et les phénomènes inflammatoires. Mais il existe un antiferment plus actif sous la forme du liquide d'ascite de cirrhose

alcoolique. Ce liquide filtré sur bougie était versé sur des compresses baignant dans les foyers suppurés.

Ces épreuves de traitement nous ont montré que, dans les suppurations très localisées, l'antiferment possède une action très nettement sédative, la suppuration se tarit et la plaie bourgeonne. Dans les suppurations diffuses, le traitement a sinon échoué, du moins n'a été suivi d'aucune amélioration notable.

Les applications d'antiferment ne sont, en aucune manière, capables de remplacer le bistouri du chirurgien dans le traitement des suppurations aiguës. On peut à la rigueur, quand il s'agit de collections très limitées, se contenter d'une simple ponction évacuatrice suivie d'injection de sérum ou de liquide ascitique ; mais, dans ces cas, il est préférable, si des considérations d'ordre esthétique ne s'y opposent, de pratiquer d'emblée unc courte incision de 1 centimètre et d'introduire par cette ouverture, après évacuation du pus, une mince mèche de gaz imbibée d'antiferment. Pour peu que le foyer suppuré soit étendu ou ait tendance à diffuser, de larges incisions et un bon drainage sont absolument indispensables avant toute application d'antiferment.

La nécessité de l'évacuation du pus et d'un drainage efficace de la collection s'explique sans peine par ce fait que les leucocytes fixent les poisons en circulation dans l'organisme (Arnozan et Carles).

Les applications d'antiferment ne sont donc qu'un adjuvant du traitement chirurgical et leur efficacité est loin d'être constante. Mais vu l'extrême simplicité et la parfaite innocuité de son emploi, en raison aussi de ses propriétés sédatives qui paraissent indiscutables, l'antiferment mérite d'être utilisé dans le traitement des suppurations aiguës, ou, plus exactement, de certaines suppurations aiguës.

Les abcès profonds, d'origine viscérale ou osseuse, les suppurations diffuses, les infections aboutissant à la nécrose des tissus atteints échapperont le plus souvent à l'action de cette méthode thérapeutique nouvelle, dont les abcès aigus nettement collectés pourront, au contraire, retirer un bénéfice des plus réels.

TABLE DES MATIÈRES